



Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Mario Pajić

**SINTEZA PALADIRANIH AZOBENZENA I NJIHOVA
PRIMJENA KAO KATALIZATORA SUZUKI-
MIYAUROVE REAKCIJE U ČVRSTOM STANJU**

DOKTORSKI RAD

Mentor:
dr. sc. Marina Juribašić Kulcsár

Zagreb, 2025.



University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Mario Pajić

**SYNTHESIS OF PALLADATED AZOBENZENES AND
THEIR APPLICATION AS CATALYSTS FOR THE
SUZUKI-MIYaura REACTION IN THE SOLID STATE**

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisor:
Dr. Marina Juribašić Kulcsár

Zagreb, 2025

Ova doktorska disertacija izrađena je na Zavodu za fizičku kemiju Instituta Ruđer Bošković u Laboratoriju za sintezu i katalizu u čvrstom stanju pod mentorstvom dr. sc. Marine Juribašić Kulcsár.

Disertacija je izrađena u okviru projekta Hrvatske zaklade za znanost pod nazivom „Mehanokemijska aktivacija i funkcionalizacija veze C–H potaknuta paladijem i usmjerena ligandom“ (HRZZ-IP-2019-04-9951) voditeljice dr. sc. Mande Ćurić.

Zahvale

Hvala mentorici, dr. sc. Marini Juribašić Kulcsár, na puno strpljenja, podrške, savjeta i slobode tijekom izrade ove disertacije. Hvala na računima svih (ne)mogućih spojeva i pomoći da ovaj doktorat ne bude pisan čudnim englesko-hrvatskim jezikom.

Zahvaljujem dr. sc. Mandi Ćurić na pruženoj prilici za rad na projektu, povjerenju i na svim onim *tak je kak je* trenucima kad stvari nikako nisu išle kako su trebale.

Hvala šefu, dr. sc. Ivanu Halaszu, na svojoj pomoći i savjetima, posebno onima vezanim uz probleme praškaste prirode, kao i na razvoju neočekivano *spektakularne* ovisnosti o kikićima.

Hvala kolegama iz labosa na ugodnoj i poticajnoj atmosferi te svima ostalima koji su bili dobro društvo na ovom putovanju kroz 102, 6b, 212 i 219. Posebno hvala Dajani na svemu što me naučila.

Zahvaljujem profesorici Cindrić na uvijek pravim riječima u pravo vrijeme.

Hvala mojoj Trici Špade i svim prijateljima koji me, iz meni nejasnih razloga, trpe u svim mojim izdanjima. Posebno hvala Bokiju na svakoj skuhanjoj kavici u 12 (ili za onih „par minuta“ dok ne uparim...) i na konstantnoj potrazi za onim slovenskim bićem zlatnih rogova.

Za kraj, hvala mojoj obitelji — na svemu!

*“Go back?... No good at all!
Go sideways?... Impossible!
Go forward?... Only thing to do!
On we go!”
...PODEROSO...*

Sadržaj

SAŽETAK.....	XIII
ABSTRACT	XV
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. LITERATURNI PREGLED	3
2.1. Reakcije katalizirane spojevima paladija	3
2.2. Aktivacija veze C–H.....	5
2.3. Paladociklički katalizatori.....	11
2.4. Mehanokemija.....	14
2.4.1. Metode praćenja mehanokemijskih reakcija.....	16
2.4.2. Suzuki-Miyaurova reakcija u čvrstom stanju.....	18
2.4.3. Ostale reakcije unakrsnog spajanja u čvrstom stanju	23
2.4.4. Aktivacija veze C–H u čvrstom stanju.....	26
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO	30
3.1. Materijali i metode.....	30
3.2. Sintetski i eksperimentalni postupci.....	34
3.2.1. Sinteza derivata azobenzena	34
3.2.1.1. Sinteza spojeva 1-3	34
3.2.1.1.1. Sinteza (E)-1-(4-bromfenil)-2-fenildiazena (1)	34
3.2.1.1.2. Sinteza (E)-1-(4-klorfenil)-2-fenildiazena (2)	34
3.2.1.1.3. Sinteza (E)-1-(4-jodfenil)-2-fenildiazena (3).....	35
3.2.1.2. Sinteza spojeva 4 i 5	35
3.2.1.2.1. Sinteza (E)-1-(3-bromfenil)-2-fenildiazena (4)	35
3.2.1.2.2. Sinteza (E)-1-(2-bromfenil)-2-fenildiazena (5)	36
3.2.1.3. Sinteza (E)-1,2-bis(4-klorfenil)diazena (L4).....	36
3.2.2. Sinteza paladijevih katalizatora.....	37
3.2.2.1. Sinteza Pd(OTs) ₂ (MeCN) ₂ (K8).....	37
3.2.2.2. Sinteza PdCl ₂ (MeCN) ₂ (K9)	37
3.2.2.3. Sinteza PdCl ₂ (DMAP) ₂ (K10).....	37
3.2.2.4. Sinteza PdCl ₂ (L1) ₂ (K11)	38
3.2.2.5. Sinteza PdCl ₂ (dab) ₂ (K12).....	38
3.2.2.6. Sinteza PdCl ₂ (2,2'-bpy) (K13)	38
3.2.2.7. Sinteza PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (K14).....	39
3.2.3. Optimizacija uvjeta Suzuki-Miyaurove reakcije u čvrstom stanju	39

3.2.4. Suzuki-Miyaurova reakcija katalizirana spojevima Pd(II) i Pd(0) u čvrstom stanju.....	39
3.2.5. Ex situ ¹ H NMR praćenje Suzuki-Miyaurove reakcije u čvrstom stanju.....	40
3.2.6. Provedba Suzuki-Miyaurove reakcije u više koraka.....	40
3.2.7. Ispitivanje utjecaja aditiva u Suzuki-Miyaurovoj reakciji u čvrstom stanju.....	40
3.2.8. Izolacija paladijevih vrsta nakon Suzuki-Miyaurove reakcije.....	41
3.2.9. Sintaza spojeva P1-P9 Suzuki-Miyaurovom reakcijom u čvrstom stanju.....	41
3.2.9.1. Sintaza (E)-1-((1,1'-bifenil)-4-il)-2-fenildiazena (P1).....	41
3.2.9.2. Sintaza (E)-1-((1,1'-bifenil)-3-il)-2-fenildiazena (P2).....	42
3.2.9.3. Sintaza (E)-1-((1,1'-bifenil)-2-il)-2-fenildiazena (P3).....	42
3.2.9.4. Sintaza [1,1'-bifenil]-4-amina (P4).....	43
3.2.9.5. Sintaza [1,1'-bifenil]-3-amina (P5).....	43
3.2.9.6. Sintaza [1,1'-bifenil]-2-amina (P6).....	43
3.2.9.7. Sintaza [1,1'-bifenil]-4-karbaldehida (P7).....	44
3.2.9.8. Sintaza 1-([1,1'-bifenil]-4-il)etanona (P8).....	44
3.2.9.9. Sintaza 4-nitro-1,1'-bifenila (P9).....	44
3.2.10. Sintaza trifenilboroksina ((PhBO) ₃).....	45
3.2.11. Sintaza B←N adukata boroksina i amina u čvrstom stanju.....	45
3.2.11.1. Sintaza A31-py	47
3.2.11.2. Sintaza A31-pyz	47
3.2.11.3. Sintaza A31-DMAP	48
3.2.11.4. Sintaza A32-DMAP	48
3.2.11.5. Sintaza A31-pip	49
3.2.11.6. Sintaza A32-hmt	49
3.2.11.7. Sintaza A61-hmt	49
3.2.11.8. Sintaza A61-DABCO	50
3.2.11.9. Sintaza A31-bpy	50
3.2.11.10. Sintaza A61-bpy	51
3.2.11.11. Sintaza A32-A31	51
3.2.12. Kompeticijski eksperimenti vezanja amina u jednom koraku.....	52
3.2.13. Kompeticijski eksperimenti vezanja amina u više koraku.....	52
3.2.14. Praćenje reakcija aktivacije veze C–H Ramanovom spektroskopijom in situ.....	52
3.2.15. Sintaza spojeva tipa C2LnOA	53
3.2.15.1. Sintaza [Pd ₂ (μ-OTs) ₂ (C ₆ H ₄ N=NC ₆ H ₄)] ₂ (C2L1OTs).....	54
3.2.15.2. Sintaza [Pd ₂ (μ-OTs) ₂ ((CH ₃) ₂ NC ₆ H ₃ N=NC ₆ H ₄)] ₂ (C2L5OTs).....	54
3.2.15.3. Sintaza [Pd ₂ (μ-OTs) ₂ ((CH ₃) ₂ NC ₆ H ₃ N=NC ₆ H ₃ Cl)] ₂ (C2L6OTs).....	55
3.2.15.4. Sintaza [Pd ₂ (μ-OTs) ₂ ((CH ₃) ₂ NC ₆ H ₃ N=NC ₆ H ₃ NO ₂)] ₂ (C2L7OTs).....	55
3.2.15.5. Sintaza [Pd ₂ (μ-OMs) ₂ (C ₆ H ₄ N=NC ₆ H ₄)] ₂ (C2L1OMs).....	56
3.2.15.6. Sintaza [Pd ₂ (OMs)(C ₆ H ₄ N=NC ₆ H ₄)(MeCN)] ₂ (C2L1OMsMeCN).....	56

3.2.16.	Sinteza spoja $[Pd(\mu-OAc)(C_6H_5N=NC_6H_4)]_2$ (CIL10Ac)	56
3.2.17.	Sinteza spoja $[Pd(\mu-OTs)(C_6H_5N=NC_6H_4)]_2$ (CIL10Ts)	57
3.2.18.	Sinteza spoja $[Pd(OTs)(C_6H_5N=NC_6H_4)(MeCN)]$ (CIL10TsMeCN)	57
3.2.19.	Sinteza spojeva tipa CILnCl	58
3.2.19.1.	Sinteza $[Pd(\mu-Cl)(C_6H_5N=NC_6H_4)]_2$ (CIL1Cl)	58
3.2.19.2.	Sinteza $[Pd(\mu-Cl)(ClC_6H_4N=NC_6H_4)]_2$ (CIL2Cl)	59
3.2.19.3.	Sinteza $[Pd(\mu-Cl)(ClC_6H_4N=NC_6H_3Cl)]_2$ (CIL4Cl)	59
3.2.19.4.	Sinteza $[Pd(\mu-Cl)((CH_3)_2NC_6H_3N=NC_6H_5)]_2$ (CIL5Cl)	59
3.2.19.5.	Sinteza $[Pd(\mu-Cl)(CH_3OC_6H_3N=NC_6H_5)]_2$ (CIL8Cl)	60
3.2.20.	Suzuki-Miyaurova reakcija katalizirana paladocikličkim spojevima	61
3.2.21.	Sonogashirina reakcija u čvrstom stanju	61
§ 4.	REZULTATI I RASPRAVA	62
4.1.	Uvod	62
4.2.	Suzuki-Miyaurova reakcija katalizirana spojevima Pd(II) i Pd(0)	63
4.2.1.	Odabir i optimizacija modelnog reakcijskog sustava	63
4.2.2.	Utjecaj katalizatora	67
4.2.3.	Istovrsno spajanje kao glavna sporedna reakcija tijekom Suzuki-Miyaurove reakcije	72
4.2.4.	Utjecaj baze i bazičnih aditiva	79
4.2.5.	Utjecaj neutralnih i kiselih aditiva	83
4.2.6.	Suzuki-Miyaurova reakcija ostalih supstrata	86
4.3.	Fenilboronska kiselina u čvrstom stanju	89
4.4.	Sinteza paladiranih azobenzena u čvrstom stanju	101
4.4.1.	Optimizacija mehanokemijske aktivacije veza C–H azobenzena (L1)	102
4.4.2.	Utjecaj pK_a vrijednosti Brønstedovih kiselina na aktivaciju veze C–H azobenzena (L1)	105
4.4.3.	Mehanistička ispitivanja	108
4.4.4.	Utjecaj supstuenata na aktivaciju veze C–H derivata azobenzena	116
4.5.	Suzuki-Miyaurova reakcija katalizirana paladiranim azobenzenima	120
4.5.1.	Utjecaj vezanih aniona i strukture na katalitičku aktivnost paladiranih spojeva	120
4.5.2.	Utjecaj funkcionalnih skupina na 4,4'-položajima azobenzena	131
4.5.3.	Suzuki-Miyaurove reakcije ostalih supstrata katalizirane paladiranim azobenzenima	134
4.5.4.	Ostale reakcije unakrsnog spajanja katalizirane paladiranim azobenzenima	136
§ 5.	ZAKLJUČAK	138
§ 6.	POPIS OZNAKA, KRATICÂ I SIMBOLA	141
§ 7.	LITERATURNI IZVORI	143
§ 8.	DODATAK	XVII
§ 9.	ŽIVOTOPIS	LXVIII



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Doktorska disertacija

SAŽETAK

SINTEZA PALADIRANIH AZOBENZENA I NJIHOVA PRIMJENA KAO KATALIZATORA SUZUKI-MIYAUROVE REAKCIJE U ČVRSTOM STANJU

Mario Pajić

Institut Ruđer Bošković, Bijenička cesta 54, Zagreb, Hrvatska

U ovoj je disertaciji prvi put u čvrstom stanju detaljno proučena Suzuki-Miyaurova reakcija, važna reakcija unakrsnog spajanja. Praćenje u realnom vremenu Ramanovom spektroskopijom *in situ* te spektroskopskim i difrakcijskim metodama *ex situ* omogućilo je analizu ključnih parametara reakcije s naglaskom na vrstu i količinu dodataka te su određeni čimbenici koji utječu na uspješnost reakcije u čvrstom stanju. Korištenjem strukturno različitih paladijevih katalizatora utvrđena je bolja katalitička aktivnost spojeva monomerne strukture s halogenidima i *N*-donornim ligandima. Detaljno je ispitano ponašanje fenilboronske kiseline u prisutnosti organskih baza pri čemu su strukturno okarakterizirani adukti trifenilboroksina i amina te im je ispitana stabilnost i sklonost vezanju amina različite bazičnosti. Razvijena je metoda za pripremu paladocikličkih spojeva aktivacijom veze ugljik-vodik u čvrstom stanju potpomognutom Brønstedovim kiselinama na primjeru derivata azobenzena pri čemu je uočen značajan utjecaj primijenjenih kiselina na brzinu i uspješnost reakcije. Priređeni paladociklički spojevi azobenzena uspješno su katalizirali Suzuki-Miyaurovu i Sonogashirinu reakciju u čvrstom stanju.

(149 + LXX stranica, 83 + D88 slika, 12 + D2 tablica, 172 literaturna navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici, Horvatovac 102a, Zagreb i Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb.

Ključne riječi: aktivacija/ azobenzeni/ čvrsto stanje/ kataliza/ paladij/ Suzuki-Miyaura

Mentor: dr. sc. Marina Juribašić Kulcsár, v. zn. sur., Institut Ruđer Bošković, Zagreb

Rad prihvaćen: 9. travnja 2025.

Ocjenitelji:

1. prof. dr. sc. Mirta Rubčić, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb
2. dr. sc. Davor Margetić, zn. savj., Institut Ruđer Bošković, Zagreb
3. doc. dr. sc. Nikola Cindro, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Doctoral Thesis

ABSTRACT

SYNTHESIS OF PALLADATED AZOBENZENES AND THEIR APPLICATION AS CATALYSTS FOR THE SUZUKI-MIYaura REACTION IN THE SOLID STATE

Mario Pajić

Ruder Bošković Institute, Bijenička cesta 54, Zagreb, Croatia

This thesis presents the first comprehensive study of the solid-state Suzuki-Miyaura reaction. Real-time *in-situ* monitoring using Raman spectroscopy and *ex-situ* spectroscopic and diffraction techniques enabled the investigation of key reaction parameters. Varying the type and amount of additives revealed critical factors that govern the efficiency of the solid-state reaction. The use of structurally diverse palladium catalysts showed that monomeric complexes bearing halide anions and nitrogen-donor ligands exhibit superior catalytic activity. The solid-state reactivity of phenylboronic acid in the presence of organic bases was examined. Adducts formed between triphenylboroxine and amines were structurally characterised, and their stability was found to correlate with the basicity of the bound amine. A solid-state method for preparing palladated azobenzenes *via* Brønsted acid-promoted carbon-hydrogen bond activation was developed, revealing that the choice of acid significantly affects both the rate and the outcome of the reaction. The prepared azobenzene palladacycles were successfully applied as catalysts for the solid-state Suzuki-Miyaura and Sonogashira reactions.

(149 + LXX pages, 83 + D88 figures, 12 + D2 tables, 172 references, original in Croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Horvatovac 102A, Zagreb, Croatia and National and University Library, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb, Croatia.

Keywords: activation/ azobenzene/ catalysis/ palladium/ solid-state/ Suzuki-Miyaura

Supervisor: Dr. Marina Juribašić Kulcsár, Senior Research Associate, Ruđer Bošković Institute

Thesis accepted: 9th of April 2025.

Reviewers:

Dr. Mirta Rubčić, Full Professor, Faculty of Science, University of Zagreb

Dr. Davor Margetić, Senior Scientist, Ruđer Bošković Institute, Zagreb

Dr. Nikola Cindro, Assistant Professor, Faculty of Science, University of Zagreb

§ 1. UVOD

Suzuki-Miyaurova (SM) reakcija jedna je od najčešće korištenih reakcija kataliziranih spojevima paladija.¹ Temelji se na unakrsnom spajanju aril- ili vinilhalogenida i organoborovih spojeva, poput boronskih kiselina i boronatih estera. Uobičajeno se provodi u otapalima, pri čemu je česta primjena povišene temperature i inertne atmosfere. Međutim, s porastom interesa za ekološki prihvatljive metode sinteze, poput mehanokemije, raste važnost reakcija u čvrstom stanju u sintetskoj kemiji, uključujući i reakcije katalizirane paladijem.^{2,3}

Posljednjih godina pokazano je da SM reakcija u čvrstom stanju može nadmašiti one provedene u otopinama, ne samo po iskorištenju, već i zbog jednostavnije izvedbe bez potrebe za uvjetima inertne atmosfere.⁴ Unatoč tome, čimbenici koji utječu na učinkovitost mehanokemijske SM reakcije nisu dovoljno istraženi zbog nemogućnosti praćenja napretka reakcije koje je dugo bilo ograničeno na metode analize *ex situ*.

U ovom istraživanju, primjenom derivata azobenzena s izraženim Ramanovim spektrom, po prvi je put omogućeno praćenje SM reakcije u mehanokemijskim uvjetima u stvarnom vremenu Ramanovom spektroskopijom.⁵ Praćenje *in situ* omogućilo je detaljan uvid u tijek SM reakcije, što je važno ne samo za optimizaciju reakcijskih uvjeta, već i za ispitivanje katalitičke aktivnosti različitih spojeva paladija. Tako je ispitana katalitička aktivnost strukturno različitih koordinacijskih spojeva Pd(II) i Pd(0) te su istraženi učinci različitih aditiva reakcijskoj smjesi na tijek i ishod mehanokemijske SM reakcije.

Ispitivanjem dodatka organskih baza u reakcijski sustav, umjesto željene SM reakcije korištenog supstrata, primijećen je nastanak stabilnih boroksinskih adukata s aminima.^{6,7} Navedeno opažanje motiviralo je ispitivanje reaktivnosti fenilboronske kiseline u čvrstom stanju u prisutnosti amina pri čemu je utvrđen veliki utjecaj bazičnosti primijenjenih amina na stabilnost boroksinskih adukata.

Istraživanja funkcionalizacije veze C–H različitih organskih supstrata,⁸ uključujući derivate azobenzena,^{9–11} pokazala su povoljan utjecaj Brønstedovih kiselina na iskorištenje i brzinu reakcije, što je potaknulo ispitivanje njihova učinka na tijek SM reakcije. Detaljno je ispitana aktivacija veze C–H derivata azobenzena uz dodatak kiselina različite jakosti te je uspješno priređena serija paladocikličkih azobenzena koji u strukturi sadrže različite anione.

Iako su SM reakcije u otopini često katalizirane različitim tipovima paladocikličkih katalizatora, njihova aktivnost u čvrstom stanju nije ispitana.¹² Stoga je katalitički potencijal paladocikličkih derivata azobenzena ispitao na modelnom reakcijskom sustavu pri čemu je praćenje *in situ* omogućilo direktnu usporedbu rezultata s onima dobivenim za spojeve paladija bez veze Pd–C ispitane prethodno u ovom radu.

Očekuje se kako će rezultati dobiveni ovdje opisanim istraživanjima doprinijeti boljem razumijevanju mehanokemijske SM reakcije. Također, uočavanje dobre katalitičke aktivnosti paladocikličkih spojeva za reakcije unakrsnog spajanja u čvrstom stanju zasigurno će potaknuti njihov daljnji razvoj.

Hipoteze koje će pokušati potvrditi u ovoj disertaciji su: (i) paladociklički spojevi azobenzena dobri su katalizatori SM reakcije, (ii) struktura paladocikala, vrsta anionskog liganda te prisustvo elektron-donorskih i/ili elektron-akceptorskih skupina na ligandu imaju utjecaj na aktivnost katalizatora SM reakcije u čvrstom stanju, i (iii) *in situ* i *ex situ* tehnike doprinose razumijevanju SM reakcije u čvrstom stanju.

Glavni ciljevi istraživanja su (i) sintetizirati paladocikličke spojeve azobenzena različitih strukturnih motiva koji sadrže odabrane anionske ligande te one s različitim supstituentima na azobenzenu, (ii) utvrditi povezanost strukture i katalitičke aktivnosti paladocikličkih spojeva azobenzena u SM reakcijama u čvrstom stanju, (iii) usporediti katalitičku aktivnost paladocikličkih spojeva azobenzena s komercijalnim spojevima paladija, i (iv) primijeniti *in situ* i *ex situ* tehnike u svrhu razumijevanja tijeka SM reakcije.

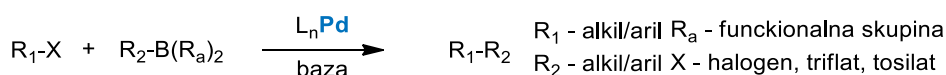
§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Reakcije katalizirane spojevima paladija

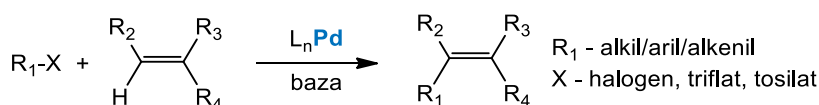
Kemijske reakcije katalizirane spojevima paladija izuzetno su važne u sintezi organskih spojeva, posebice u farmaceutskoj industriji i proizvodnji funkcionaliziranih materijala. Među najčešće primjenjivanim reakcijama ističu se reakcije unakrsnog spajanja, čiji je značaj potvrđen dodjelom Nobelove nagrade za kemiju 2010. godine. Akira Suzuki, Richard F. Heck i Ei-ichi Negishi pokazali su kako se paladijevi katalizatori mogu koristiti u reakcijama unakrsnog spajanja, pri čemu arilni ili vinilni halogenidi reagiraju s odgovarajućim partnerima u prisutnosti baze, što dovodi do stvaranja novih veza ugljik-ugljik (C–C).^{13–15}

Reakcije unakrsnog spajanja mogu se podijeliti prema vrsti korištenog nukleofila, odnosno reagensa koji sudjeluje u spajanju. Tako razlikujemo (i) Suzuki-Miyaurovu (SM)¹ reakciju koja koristi organoborove reagense (slika 1a), (ii) Heckovu reakciju^{16,17} pri kojoj se arilni ili vinilni halogenidi spajaju s alkenima (slika 1b), te (iii) Sonogashirinu reakciju¹⁸ u kojoj se koriste terminalni alkini (slika 1c). Negishijeva reakcija¹⁹ zasniva se na istom principu ali uz organocinkove reagense, dok Stilleova reakcija²⁰ koristi spojeve kositra kao partnere za spajanje.

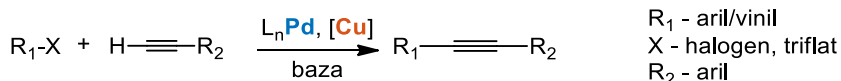
a) Suzuki-Miyaurova reakcija



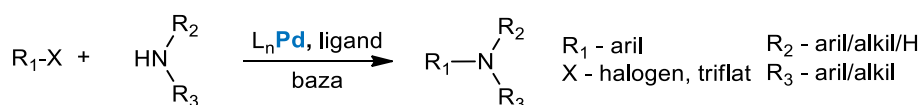
b) Heckova reakcija



c) Sonogashirina reakcija



d) Buchwald-Hartwigova reakcija

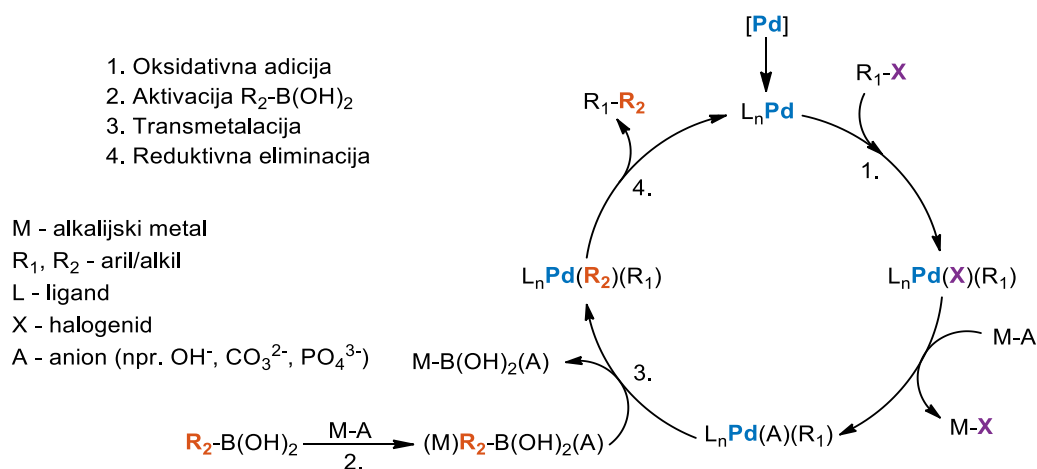


Slika 1. Sheme a) Suzuki-Miyaurove¹, b) Heckove¹⁶, c) Sonogashirine¹⁸ i d) Buchwald-Hartwigove²¹ reakcije unakrsnog spajanja.

Osim reakcija koje omogućuju nastajanje veza C–C, paladijevi katalizatori pokazali su izvrsnu učinkovitost i u reakcijama koje uključuju nastajanje drugih vrsta kemijskih veza. Jedan od važnijih primjera jest Buchwald-Hartwigova²¹ aminacija u kojoj dolazi do unakrsnog spajanja arilhalogenida s primarnim ili sekundarnim aminima, što rezultira nastajanjem veze ugljik-dušik (C–N) (slika 1d). Također, spojevi paladija pokazali su se kao efikasni katalizatori u reakcijama karbonilacije²², redukcije²³ i funkcionalizacijama veze ugljik-vodik (C–H)²⁴.

Svaka od ovih reakcija ima široku primjenu u organskoj sintezi omogućujući u pravilu selektivno nastajanje željenih produkata iz strukturno jednostavnijih spojeva. Optimizacija i daljnji razvoj paladijem kataliziranih reakcija temelji se na osmišljavanju novih liganada i katalitičkih sustava čijom se primjenom omogućuje učinkovitija i ekološki prihvatljivija izvedba reakcija uz utrošak manjih količina paladijevih katalizatora te primjenom blažih reakcijskih uvjeta.²⁵

Reakcije unakrsnih spajanja katalizirane spojevima paladija najčešće slijede ciklički mehanizam koji često započinje aktivacijom prekatalizatora, a uključuje četiri koraka: (i) oksidativnu adiciju, (ii) aktivaciju reagensa za spajanje, (iii) transmetalaciju, i (iv) reduktivnu eliminaciju (slika 2). Najprije se korišteni spoj paladija prevodi u katalitički aktivnu vrstu na kojoj dolazi do vezanja supstrata procesom oksidativne adicije. Nakon koraka aktivacije reagensa za spajanje (organoborovih spojeva u slučaju SM reakcije) bazom dolazi do transmetalacije pri čemu se na atom paladija prenosi željeni aril. Reduktivna eliminacija dovodi do oslobađanja biarilnog produkta s paladijeva spoja te regeneracije katalitički aktivne paladijeve vrste.¹³

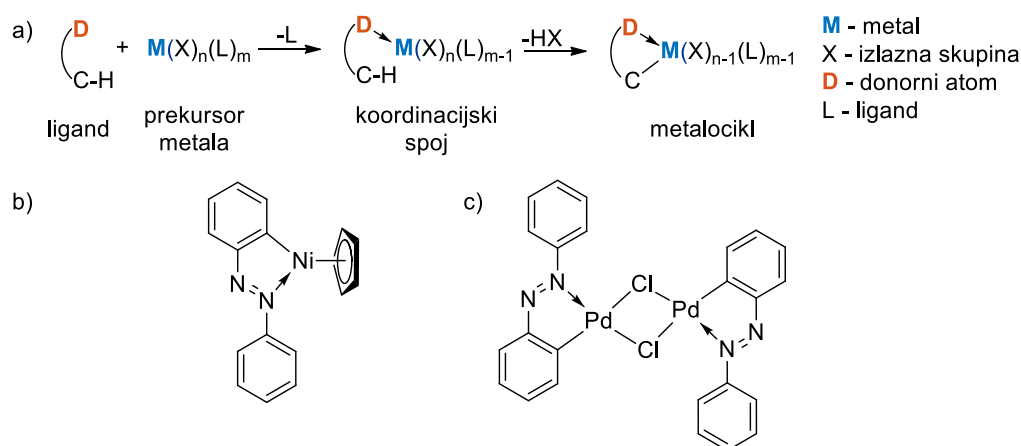


Slika 2. Općenito prihvaćeni mehanizam Suzuki-Miyaurove reakcije.¹³

Uz razvoj novih katalitičkih sustava, naglasak recentnih istraživanja stavlja se na detaljnije razumijevanje mehanizma reakcija unakrsnog spajanja. Poznavanje čimbenika koji utječu na pojedini korak u katalitičkom ciklusu ključno je za optimizaciju reakcijskih uvjeta, a time i dizajn novih ili modifikaciju postojećih katalizatora. Kao katalizatori reakcija unakrsnih spajanja uspješno su korištene soli paladija, koordinacijski i organometalni spojevi paladija, posebice oni paladocikličkog tipa.^{13,26,27}

2.2. Aktivacija veze C–H

Paladociklički spojevi se uglavnom pripremaju ligandom usmjerenom aktivacijom veze C–H. Prvo nastaje koordinacijski spoj paladija i supstrata koji sadrži pogodni donorni atom (slika 3a). Time se atom paladija smješta u neposrednu blizinu veze C–H supstrata koju se želi aktivirati. U sljedećem reakcijskom koraku, aktivaciji veze C–H, dolazi do nastajanja veze Pd–C odnosno do zatvaranja metalocikličkog prstena.²⁸ Osim paladijem, aktivacija veze C–H može se ostvariti i primjenom drugih prijelaznih metala poput platine, nikla, rutenija i rodija.²⁸ Prvi primjer aktivacije veze C–H opisan je u reakciji azobenzena i *bis*(η^5 -ciklopentadienil)nikla(II) pri čemu je nastao peteročlani metalociklički prsten,²⁹ dok je prvi paladociklički spoj priređen reakcijom azobenzena i paladijeva(II) klorida (slika 3b).³⁰



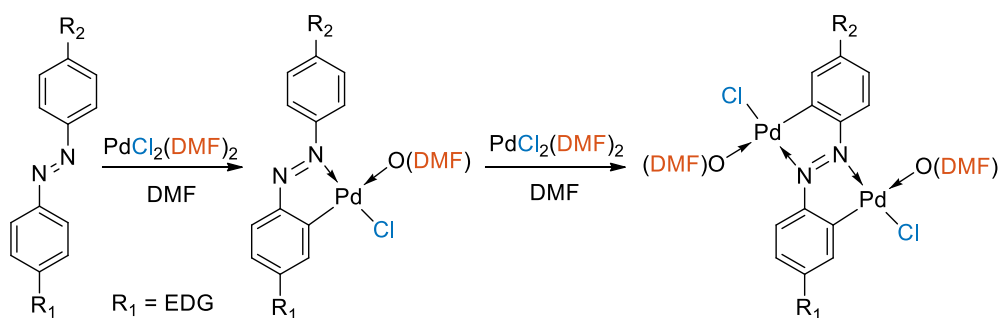
Slika 3. a) Shema aktivacije veze C–H prijelaznim metalima (prilagođeno prema ref. 27), te strukture prvog b) metalocikličkog²⁹ i c) paladocikličkog³⁰ spoja azobenzena.

Paladociklički su spojevi u većini slučajeva veoma stabilni u uvjetima uobičajene vlažnosti te pri povišenim temperaturama što je potaknulo istraživanja vezana uz njihovu primjenu.¹³

Spojevi ovog tipa učinkoviti su katalizatori reakcija unakrsnog spajanja,^{12,26,27} funkcionalizacije veze C–H^{24,31} i multikomponentnih reakcija.³² Također, ispitani su kao potencijalni antitumorski agensi,³³ fluorescentne probe³⁴ te kemijski senzori za razne vrste molekula poput aminokiselina.³⁵ Zbog opisane široke primjenjivosti paladocikličkih spojeva provedena su brojna istraživanja reakcijskih parametara koji utječu na uspješnost aktivacije veze C–H kako bi se omogućila njihova što učinkovitija sinteza i razumijevanje mehanizma reakcija u kojima sudjeluju.²⁸

Dugogodišnja istraživanja pokazuju kako brojni faktori utječu na uspješnost aktivacije veze C–H. Osim odabira pogodnog paladijeva prekursora i otapala za provedbu reakcije, značajan utjecaj imaju i svojstva supstrata kao liganda koja se mogu mijenjati funkcionalizacijom skupinama različitih svojstava.³⁶ Kako u prvom koraku dolazi do koordinacije donornog atoma liganda na paladij, ostvarivanje prejakih veza onemogućuje aktivaciju veze C–H pri čemu dolazi do nastajanja stabilnih koordinacijskih spojeva paladija s korištenim ligandom. Tako primjerice, jača koordinacijska veza primarnih i sekundarnih derivata benzilamina s paladijem slabi njegovu elektrofilnost što dovodi do otežane aktivacije aromatske veze C–H i izolacije koordinacijskog spoja.³⁷

Istraživanje utjecaja različitih funkcionalnih skupina azobenzena na uspješnost aktivacije veze C–H koordinacijskim spojem $\text{PdCl}_2(\text{DMF})_2$ pokazalo je kako uvođenje jakih elektron-donirajućih skupina dovodi do značajnog ubrzanja reakcije.³⁸ Prvo nastaje koordinacijski spoj derivata azobenzena nakon čega dolazi do aktivacije veze C–H pri čemu bazični DMF sudjeluje u procesu prijenosa protona. Pošto azobenzen može ostvariti dvije veze Pd–C, analizom mogućih reakcijskih puteva i niza eksperimentalnih podataka utvrđeno je kako najprije dolazi do paladacije fenilnog prstena koji sadrži elektron-donirajući supstituent (engl. *electron-donating group*, EDG) u *para* položaju u odnosu na azo vezu (slika 4). Ovdje je dobro napomenuti da je izmjena koordinirajućih liganada na paladiju (npr. DMF s DMSO ili piridin) ovisna o njihovim koordinacijskim svojstvima.^{38,39}



Slika 4. Shema dipaladacije derivata azobenzena.³⁸

Jedan od najčešće korištenih paladijevih prekursora za aktivaciju veze C–H je paladijev(II) acetat. Najčešće djeluje kao prekatalizator koji ulazi u reakciju gdje se mijenja u aktivni oblik koordinacijom dodanog liganda koji je najčešće *N*- ili *P*-ligand. Prednost njegovog korištenja je unos u reakcijsku smjesu bazičnih acetatnih aniona koji u reakciji mogu sudjelovati kao akceptori protona umjesto neutralnih molekula (npr. DMF).²⁸ Ovisno radi li se o acetatu koordiniranom na paladij ili slobodnom acetatu razlikuju se, redom, unutarnji i vanjski prijenos protona.^{40–42}

Paladijev(II) acetat poznat je u dva strukturna oblika, trimernom (CSD: WEFWOT⁴³) i polimernom (CSD: IZATUY⁴⁴). Trimerni paladijev(II) acetat u kojemu su svi atomi paladija kvadratno koordinirani a svi acetati premošćuju dva susjedna paladija, koristi se kao katalizator dok je aktivnost polimernog oblika slabija. Zatvorena struktura trimera mora se otvoriti koordinacijom liganda iz reakcijske smjese pri čemu jedan acetat (od njih šest) ostaje monodentatno vezan za paladij. Na taj se način aktivira prekatalizator pri čemu on vjerojatno ulazi u niz pretvorbi koji mogu voditi i do monomernog aktivnog katalizatora. Otvaranje trimera vodom, alkoholima i drugim ligandima okarakterizirano je u otopini i racionalizirano računskim metodama.^{45–47}

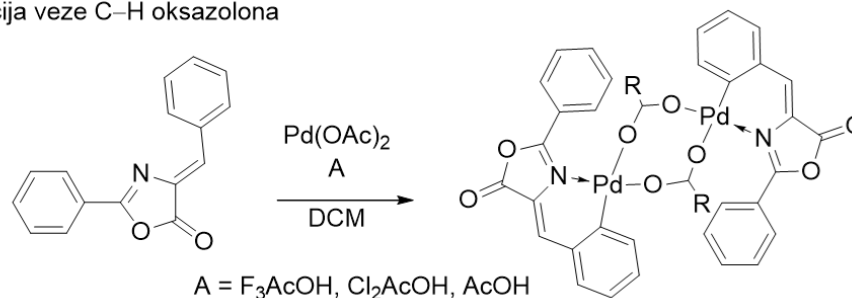
U ovom su radu zbog pojednostavljenja množinski udjeli paladija računaju preko množine monomera paladijeva(II) acetata te su stoga u nastavku teksta, u slučaju da nema potrebe za naglašavanjem strukture i/ili nuklearnosti katalizatora ili je ona nepoznata, paladijev(II) acetat označava njegovom empirijskom formulom Pd(OAc)₂ a ne molekulskom [Pd₃(OAc)₆].

Činjenica kako se aktivacija veze C–H uz Pd(OAc)₂ često provodi u koncentriranoj octenoj kiselini potaknulo je istraživanje utjecaja drugih kiselina na reakciju.^{28,48–50} Istraživanje aktivacije veze C–H provedeno na derivatima oksazolona⁴⁸ (slika 5a) pokazalo je kako korištenje dikloroctene (Cl₂AcOH) umjesto octene kiseline daje usporedivo iskorištenje pri blažim reakcijskim uvjetima. Trifluorocetna kiselina (engl. *trifluoroacetic acid* ili TFA, a u ovom radu označena kao F₃AcOH) dovela je do povećanja iskorištenja te značajnog ubrzanja reakcije.

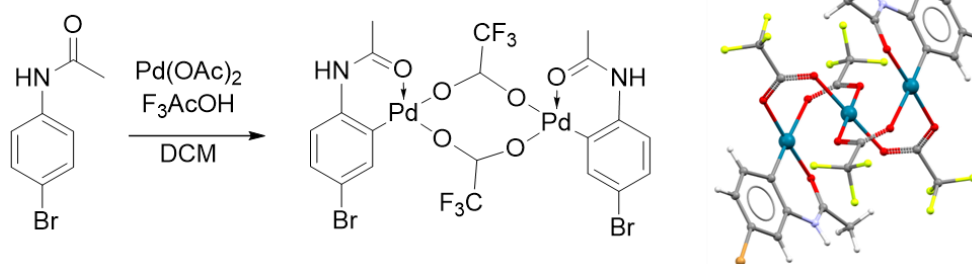
U istraživanju grupe Jane Roithove spektroskopijom ¹H i ¹⁹F NMR proučena je reakcija izmjene karboksilatnih liganada na paladijevom(II) acetatu korištenjem F₃AcOH.⁵¹ Dodatkom F₃AcOH dolazi do postupne zamjene acetata trifluoracetatom uz očuvanje trimerne strukture paladijeva spoja. Također, u istom istraživanju provedeno je ispitivanje aktivacije veze C–H derivata acetanilida gdje je pokazano kako ne dolazi do aktivacije primjenom samo

paladijeva(II) acetata već je dodatak F_3AcOH nužan za proces aktivacije paladijeva prekursora. Pretpostavljeno je kako nakon izmjene liganada u trimeru dolazi do koordinacije molekule acetanilida na paladij preko kisikova atoma čime se formira trinuklearni koordinacijski spoj (slika 5b) uz otvaranje trimerne strukture. Nakon toga dolazi do nastajanja dimernih paladiranih spojeva s trifluoracetatnim mostovima između dva paladija.

a) Aktivacija veze C–H oksazolona



b) Aktivacija veze C–H acetanilida



Slika 5. Aktivacija veze C–H a) derivata oksazolona⁴⁸, b) acetanilida uz prikazanu strukturu trinuklearnog koordinacijskog spoja⁵¹.

Nadalje, računalnim istraživanjem aktivacije veze C–H fenil karbamata, azobenzena i derivata acetanilida predviđeno je da vrijednost pK_a kiseline koja se dodaje u reakcijsku smjesu uz paladijev(II) acetat ima značajan utjecaj na tijek reakcije.⁵² Ako se u sustav dodaje jača kiselina od $AcOH$, ključnu ulogu u reakciji vjerojatno ima „miješani“ paladijev koordinacijski spoj s po jednim vezanim acetatom i anionom kiseline korištene kao dodatak. Takve „miješane“ vrste smatraju se stabilnijima od vrsta u kojima je prisutan samo acetat ili samo anion dodane kiseline te je računata energijska barijera za reakciju aktivacije veze C–H manja. Nadalje, razlika u energijama aktivacije za reakcije koje kreću iz „miješanih“ i acetatnih koordinacijskih spojeva gotovo se linearno povećava s povećanjem razlike vrijednosti pK_a octene i dodane kiseline. Dakle, računski rezultati upućuju da dodatak jače kiseline od octene kiseline dovodi do brže aktivacije veze C–H.

Veza C–H različitih liganada može se aktivirati na različite načine putem mononuklearnih, dinuklearnih i polinuklearnih paladijevih koordinacijskih međuprodukata.⁵³ Tako je primjerice Fairlamb detaljnim istraživanjem aktivacije veze C–H derivata benzilamina spektroskopijom ^1H NMR pokazao kako je nastajanje međuprodukata različitih struktura direktno povezano sa specijacijom paladijevog prekursora na početku reakcije.⁵⁴ Također, utvrđeno je kako nastajanje različitih vrsta paladija tijekom reakcije ovisi o primijenjenom omjeru liganda i $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ te je uočen složen niz mogućih kemijskih ravnoteža u sustavu što upućuje na mogućnost istovremenog odvijanja reakcije na više različitih načina putem paladijevih spojeva različite nuklearnosti.

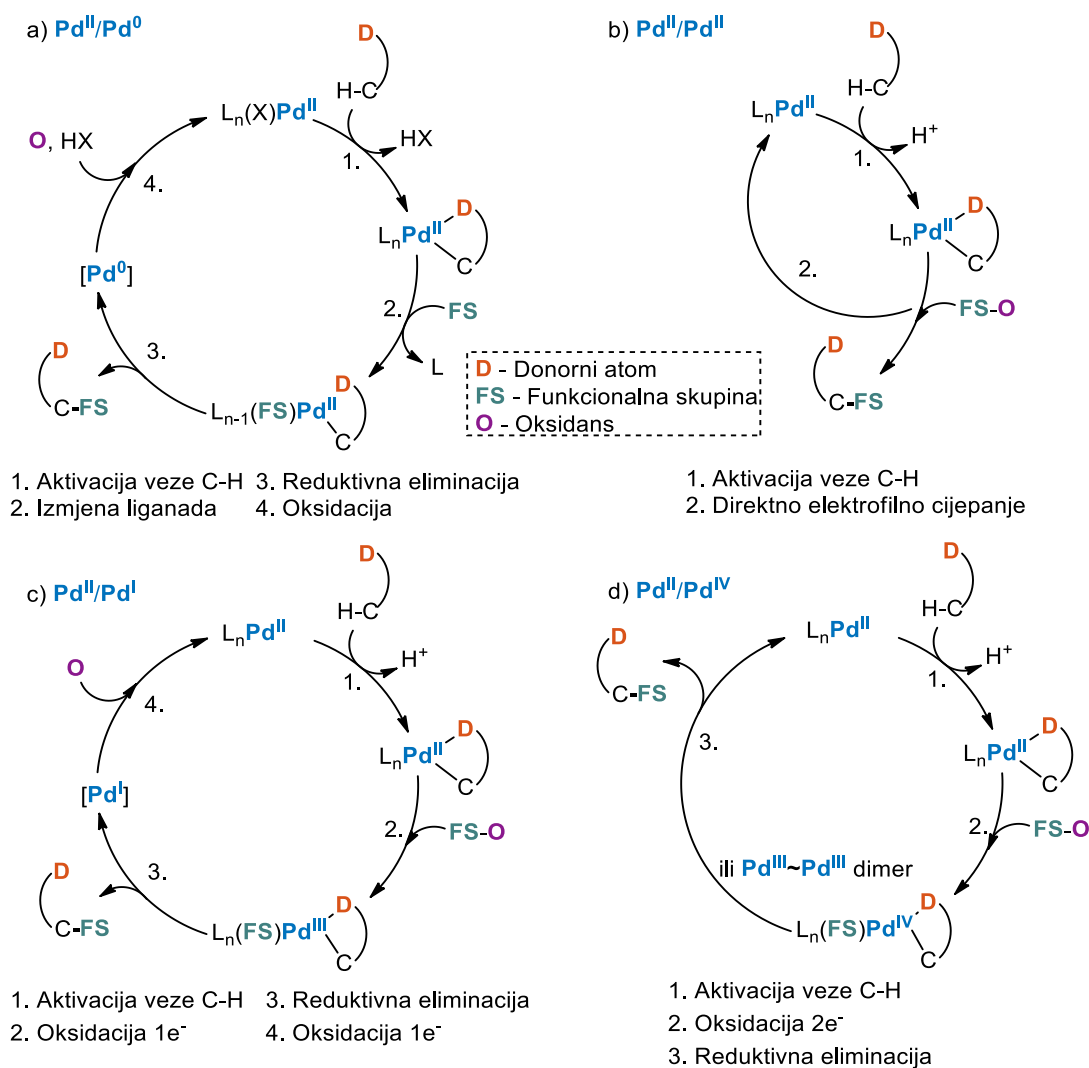
Musaev je računski istražio stabilnosti monomernih i dimernih vrsta paladijevog(II) acetata te je pokazao kako specijacijom trimera vjerojatno nastaju dimerne vrste.⁵⁵ One su stabilnije od monomera zahvaljujući interakciji Pd–Pd i interakcijama acetatnih liganada i atoma paladija. Stabilnost se dimernih vrsta smanjuje ako se premošćujući karboksilat supstituira elektron-donirajućim skupinama. Ispitivanjem stabilnosti mogućih monomernih i dimernih koordinacijskih spojeva liganda kojemu će se aktivirati veza C–H uočen je sličan trend, odnosno aktivacija se vjerojatno odvija na dimernim koordinacijskim spojevima zbog njihove dodatne stabilizacije putem karboksilata te π – π interakcija liganada koji ulaze u reakciju aktivacije.

Razumijevanje aktivacije veze C–H u čvrstom stanju nije toliko detaljno istraženo zbog eksperimentalnih ograničenja posebice otežane identifikacije i/ili izolacije prisutnih međuprodukata. Spektroskopskim metodama *ex situ* utvrđeno je da se reakcija odvija uz nastajanje koordinacijskih spojeva s ligandom.

Osim što su se pokazali kao uspješni katalizatori paladijem kataliziranih reakcija unakrsnog spajanja, paladociklički spojevi međuprodukti su u reakcijama selektivne funkcionalizacije veze C–H usmjerene ligandom.²⁴ U predloženim mehanizmima reakcije funkcionalizacije najprije dolazi do nastajanja paladocikličkog derivata supstrata nakon čega dolazi do reduktivne ili elektrofilne funkcionalizacije supstrata.

Prilikom reduktivne funkcionalizacije (slika 6a), katalitički ciklus uključuje Pd(II)/Pd(0) pri čemu najprije dolazi do izmjene liganada na paladiju. Time se funkcionalna skupina veže na paladij, a zatim dolazi do reduktivne eliminacije funkcionaliziranog supstrata, odnosno željenog produkta, te se Pd(0) u nastaloj vrsti oksidacijom regenerira u Pd(II).²⁴

Elektrofilna funkcionalizacija može se odviti tijekom više različitih katalitičkih ciklusa (slike 6b-d). U ciklusu Pd(II)/Pd(II) dolazi do elektrofilnog cijepanja veze Pd–C bez promjene oksidacijskog stanja paladija. Navedeni ciklus često se odvija prilikom korištenja reagensa za funkcionalizaciju koji u sastavu osim funkcionalne skupine sadrži i oksidans. Ciklus Pd(II)/Pd(I) uključuje vezanje funkcionalne skupine na paladij uz oksidaciju jednim elektronom nakon čega dolazi do funkcionalizacije supstrata. Produkt se oslobađa u koraku reduktivne eliminacije nakon čega se paladij regenerira oksidacijom jednim elektronom. U ciklusu Pd(II)/Pd(IV) nakon formiranja paladiranog supstrata dolazi istovremeno do oksidacije i adicije funkcionalizacijskog reagensa te formiranja vrste Pd(IV) nakon čega se produkt oslobađa reduktivnom eliminacijom a paladij se regenerira u vrstu Pd(II). Opisani ciklus može se odviti i preko dimernih vrsta sastava Pd(III)-Pd(III).



Slika 6. Shematski prikaz pretpostavljenih mehanizama paladijem kataliziranih reakcija aktivacije i funkcionalizacije veze C–H usmjerene ligandom (prilagođeno prema ref. 23).

Koristeći aktivaciju veze C–H kao početni korak, regioselektivno se funkcionaliziraju različiti tipovi supstrata pri čemu mogu nastati veze C–X (X je halogen), C–O, C–N i C–C ovisno o korištenom reagensu. Prednost ovog pristupa funkcionalizaciji organskih spojeva u odnosu na reakcije unakrsnih spajanja je mogućnosti korištenja supstrata koji nisu prethodno funkcionalizirani halogenom već sadrže donorni atom čiji položaj u molekuli određuje regioselektivnost reakcije.²⁴

2.3. Paladociklički katalizatori

Spojevi paladija koji se koriste kao katalizatori mogu se podijeliti na soli paladija, metaloorganske te organometalne spojeve.¹³

Jednostavne soli paladija(II) (Pd(II)) poput paladijeva(II) klorida (PdCl₂) i acetata (Pd(OAc)₂) često se koriste kao (pre)katalizatori koji se u prvim reakcijskim koracima transformiraju u katalitički aktivne paladijeve vrste. Obzirom da su komercijalno dostupni, ti su spojevi prvi izbor u početnim fazama istraživanja.¹³

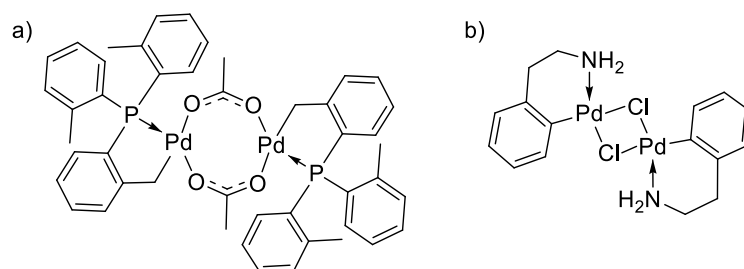
Od metaloorganskih tipova paladijevih spojeva najčešći su oni s *N*-, *P*- i *S*-donornim ligandima koji povećavaju stabilnost katalizatora. Međutim, korištenje *P*-donornih liganada uglavnom zahtijeva reakcijske uvjete inertne atmosfere zbog mogućnosti njihove oksidacije pri čemu se smanjuje njihova učinkovitost i/ili iskorištenje reakcije.¹³

Brojnu skupinu katalizatora čine organometalni spojevi paladija koji sadrže barem jednu vezu paladij-ugljik (Pd–C). Među njima se ističu spojevi paladocikličkog tipa koji imaju karakterističnu strukturu u kojoj uz vezu Pd–C dolazi do povezivanja atoma paladija s donornim atomom liganda čime nastaje najčešće peteročlani ili šesteročlani prsten. Paladociklički spojevi uobičajeno imaju mnogo bolju katalitičku aktivnost u odnosu na onu koju pokazuju paladijevi prekursori iz kojih su pripremljeni te je stoga razvijeno mnogo različitih tipova katalitičkih sustava koji uključuju paladocikličke spojeve.¹³

Poseban su primjer katalizatora vrlo stabilni „pincer“ spojevi u kojima je atom paladija koji sudjeluje u vezi Pd–C povezan s još dva donorna atoma liganda.⁵⁶

Prvo ispitivanje katalitičke aktivnosti paladocikličkih katalizatora korištenih u SM reakciji proveli su Herrmann i Beller.⁵⁷ Koristili su paladociklički dimerni spoj stabilan na zraku (slika 7a), pripremljen reakcijom Pd(OAc)₂ s tri(*o*-tolil)fosfinom, kao katalizator za unakrsno spajanje arilbromida s arilboronskim kiselinama te pokazali da osim navedene uspješno katalizira i

reakciju arilklorida s elektron-odvlačućim skupinama (engl. *electron-withdrawing group*, EWG). Nakon ove studije razvijeni su i drugi katalizatori Herrmann-Bellerova tipa koje karakterizira ligand s *P*-donornim supstituentima direktno vezanima na arilni sustav s kojim je ostvarena veza Pd–C. Pokazano je kako se funkcionalizacijom paladiranog aromatskog prstena te modifikacijom fosfinskog liganda može prilagoditi struktura aktivnih katalizatora pri čemu dolazi do povećanja njihove katalitičke aktivnosti pa stoga i iskorištenja reakcije.⁵⁸

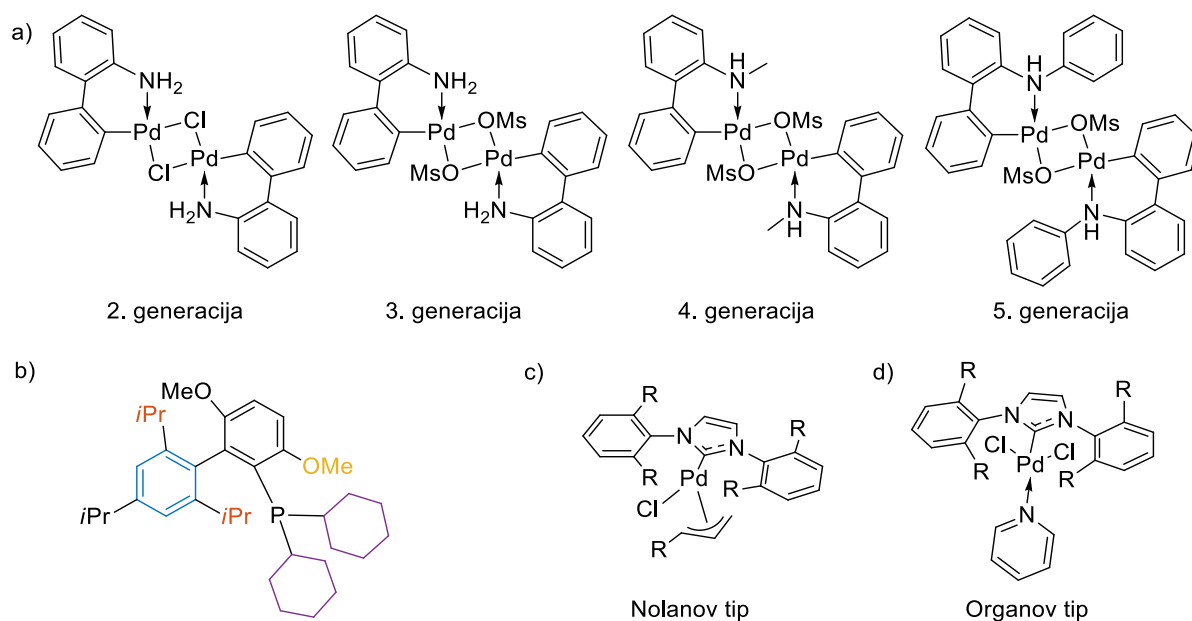


Slika 7. Strukture a) katalizatora Herrmann-Bellerova tipa,⁵⁷ i b) Buchwaldova katalizatora prve generacije.⁵⁹

Nakon što su spojevi Herrmann-Bellerova tipa pokazali odličnu katalitičku aktivnost, započeo je razvoj sličnih organometalnih sustava pri čemu su i dalje korišteni fosfinski ligandi koji se najčešće putem donornih atoma dušika vežu na metal. Jedan takav katalitički sustav razvio je Buchwald. Prva generacija Buchwaldovih katalizatora⁵⁹ sadržava paladirani (2-feniletil)amin kao ligand pri čemu dva klorida premošćuju dva paladija i vežu paladocikličke monomere u dimernu strukturu (slika 7b). Njihovim je korištenjem omogućeno izvođenje reakcije u blažim reakcijskim uvjetima uz veće iskorištenje.

Pokazano je da su paladociklički derivati 2-amino-1,1'-bifenila učinkoviti katalizatori reakcija unakrsnih spajanja. Dodatkom fosfina u reakcijsku smjesu nastaje aktivni paladijev katalizator u kojem je paladij u oksidacijskom stanju nula (Pd(0)).^{59,60} Stabilnost takvih spojeva u uvjetima normalne vlažnosti i u prisustvu kisika poboljšana je promjenom *N*-liganda u 2-amino-1,1'-bifenil (slika 8a).⁶¹ Daljnjim prilagodbama *N*-donornog liganda, vezanog fosfina i strukture spojeva razvijeno je nekoliko generacija katalitičkih sustava Buchwaldova tipa (slika 8a).^{62–64} Promjenom klorida u mezilat (OMs) olakšano je cijepanje dimerne strukture u trećoj generaciji katalizatora. Uvođenjem dodatnih supstituenata na dušikov atom koji ostvaruje koordinacijsku vezu s paladijem razvijene su četvrta i peta generacija. U četvrtoj generaciji tako je dodan metilni supstituent, a u petoj fenilni. Korištenjem ovih sustava omogućena je provedba

SM reakcije i Buchwaldovog unakrsnog spajanja pri blagim uvjetima uz veoma malu količinu katalizatora.



Slika 8. Strukture a) viših generacija Buchwaldovih katalizatora,⁶⁴ b) fosfina korištenih kao liganada u Buchwaldovom katalitičkom sustavu,⁶⁵ c) katalizatora Nolanova⁶⁶ i d) Organova tipa.⁶⁷

Paralelno s optimizacijom strukture paladocikličkog spoja razvijani su i fosfinski ligandi koji se dodaju u reakcijsku smjesu (slika 8b).⁶⁵ Utvrđeno je kako se uvođenjem jednog biarilnog supstituenta na fosfinu sprječava oksidacija fosfina, a time i deaktivacija katalizatora. Uvođenjem velikih ometajućih skupina u *orto* položaj vezi Pd–C sprječava se paladacija aromatskog prstena fosfinskog liganda, dok se pokazalo kako prisustvo metoksi supstituenta na arilnom prstenu fosfina olakšava korak reduktivne eliminacije. Dodatnim modifikacijama fosfinskih i 2-amino-1,1'-bifenilnih liganada povećava se topljivost ove skupine spojeva pa je omogućena provedba reakcija u ekološki prihvatljivijim uvjetima korištenjem vode kao otapala.^{68,69}

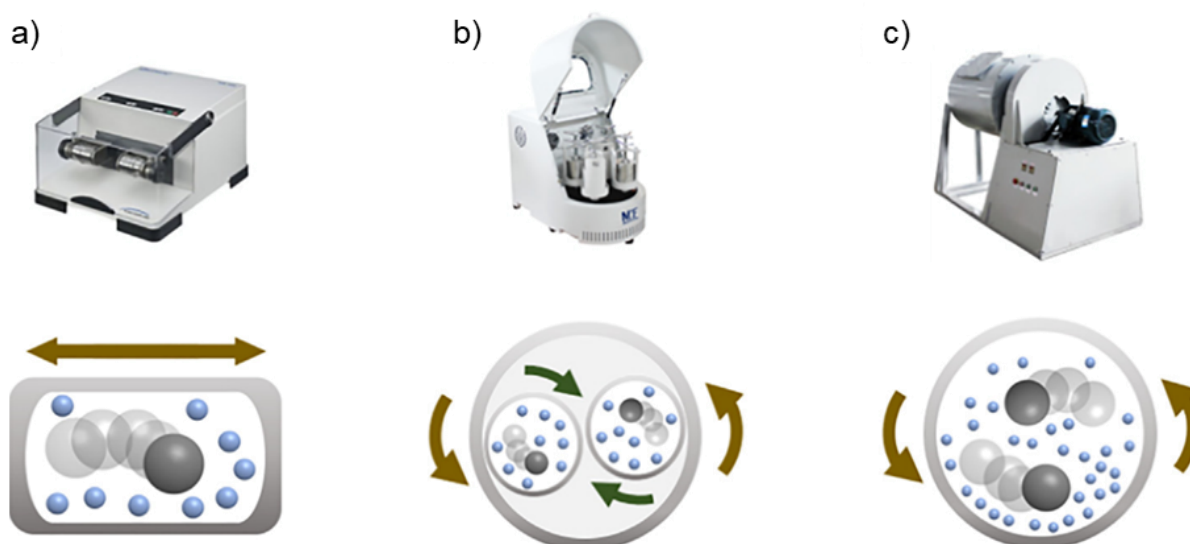
Također, dobra katalitička aktivnost primijećena je za spojeve koji sadrže *N*-heterocikličke sustave pa su tako razvijeni katalizatori Nolanova (slika 8c)⁶⁶ i Organova tipa (slika 8d).^{67,70}

Iako su opisane kombinacije spojeva paladija i uz njih posebno osmišljenih fosfinskih dodataka veoma uspješne, složena priprava i paladijevog spoja i fosfina drastično povećava cijenu katalizatora u odnosu na znatno jeftinije komercijalno dostupne spojeve paladija.

2.4. Mehanokemija

Izvođenje kemijskih reakcija u čvrstom stanju postalo je, potrebom razvoja zelenije kemije, izuzetno zanimljivo današnjim kemičarima. Kemijski procesi koji se odvijaju u otopini često zahtijevaju velike količine organskih otapala te povišenu temperaturu uz dugo trajanje reakcija čime se smanjuje njihova ekološka prihvatljivost. Također, provedba reakcija je ograničena svojstvima korištenih reaktanata ili katalizatora, posebice njihovom topljivošću što se izbjegava korištenjem metoda sinteze u čvrstom stanju.^{71,72}

Mehanokemijske se reakcije, ako se izuzme jednostavan postav gdje se koriste tarionik i tučak, odvijaju u posebno osmišljenim planetarnim ili vibracijskim mlinovima čime se osigurava neprestano miješanje reaktanata i unos energije u reakcijski sustav (slika 9). Reakcije dulje od nekoliko minuta nije moguće provesti u tarioniku a uslijed ručnog mljevenja unos energije ovisi o operateru što narušava reproducibilnost reakcije.^{73,74}



Slika 9. Mlinovi za mehanokemiju (gore) s prikazanim kretanjem smjese u reakcijskoj posudici (dolje): a) vibracijski mlin, b) planetarni mlin, i c) rotacijski mlin.⁴

Mehanokemijske se reakcije najčešće izvode u vibracijskim mlinovima gdje se reaktanti miješaju u reakcijskim posudicama s kuglicama za mljevenje. Reakcijska posudica se horizontalno postavlja na mlin te se reakcija provodi pri željenoj frekvenciji u određenom vremenu. Energija se u reakcijski sustav unosi pomoću kuglica koje međusobnim udarcima i/ili udarcima u stijenku reakcijske posudice omogućuju kemijsku reakciju. Posudice i kuglice izrađuju se od različitih materijala ovisno o vrsti kemijske reakcije i željenim svojstvima

kuglica. Posudice se ponajviše izrađuju od teflona, nehrđajućeg čelika, polimetilmetakrilata (PMMA) ili cirkonijeva(IV) oksida, dok kuglice za mljevenje mogu biti izrađene od istog materijala ili se njihov sastav može prilagoditi kako bi se osigurala njihova kemijska inertnost ili otpornost na trošenje što se postiže dopiranjem.⁷³

Za sintezu na nešto većim skalama koriste se planetarni mlinovi koji se sastoje od više reakcijskih posudica koje rotiraju oko svoje osi te su postavljene na nosač koji se naziva sunčev disk te se okreće u suprotnom smjeru od reakcijskih posuda čime se u reakcijski sustav unosi velika količina energije.⁷⁵

Kako su mehanokemijske reakcije odlična alternativa metodama sinteze u otopini, posebice u farmaceutskoj industriji, razvijeni su rotacijski mlinovi i ekstruderi čijom primjenom je moguće provesti reakcije u čvrstom stanju na većoj skali te u slučaju ekstrudera u neprekinutom protoku efektivno bez ograničenja količine materijala.⁷⁶

Tijekom godina istraživanja čimbenika koji utječu na tijek i ishod mehanokemijskih reakcija, razvijene su različite metode mljevenja čije izvođenje i izbor ovise o reakciji i samim sudionicima proučavane reakcije.⁷⁷ Mehanokemijske se reakcije najjednostavnije može izvesti bez dodatka drugih spojeva osim reaktanata pa tako govorimo o metodi suhog mljevenja (engl. *neat grinding*, NG) gdje je upotreba otapala u potpunosti izbjegnuta. Ovo je bio osnovni način provođenja mehanokemijskih reakcija na početku razvoja ove metode sinteze. Ubrzo se pokazalo da prisutnost različitih dodataka i tekućina u vrlo malim količinama može doprinijeti efikasnosti i selektivnosti mehanokemijskih reakcija. Tako se danas razlikuju tekućinom potpomognuto mljevenje (engl. *liquid-assisted grinding*, LAG)⁷⁸ i ionima potpomognuto mljevenje (engl. *ion-assisted grinding*, IAG) dok pri korištenju kombinacije soli i tekućine govorimo o ionima i tekućinom potpomognutom mljevenju (engl. *ion-and-liquid-assisted grinding*, ILAG). Također, primijećen je povoljan utjecaj korištenja polimernih aditiva pri čemu je razvijena metoda polimerima potpomognutog mljevenja (engl. *polymer-assisted grinding*, POLAG)⁷⁹. Navedene mehanokemijske metode odlične su za pripravu brojnih koordinacijskih spojeva prijelaznih metala, kovalentno vezanih organskih mreža (engl. *covalent organic framework*, COF),⁸⁰ metaloorganskih mreža (engl. *metal-organic framework*, MOF)⁸¹ i funkcionalnih nanomaterijala. Također, mehanokemija je često primijenjena metoda za sintezu mnogih organskih spojeva te za provedbu reakcija kataliziranih spojevima prijelaznih metala.

2.4.1. Metode praćenja mehanokemijskih reakcija

Razvojem mehanokemijskih metoda i širenjem njihove primjenjivosti na brojna područja kemije i znanosti o materijalima pokazala se potreba za detaljnijim razumijevanjem procesa koji se odvijaju prilikom mljevenja. U početku su u tu svrhu primijenjene metode uključivale zaustavljanje procesa mljevenja, uzorkovanje reakcijske smjese te korištenje neke od prikladnih metoda analize uzorka poput difrakcijskih (difrakcijom rendgenskih zraka na praškastom uzorku, engl. *powder X-ray diffraction*, PXRD) ili spektroskopskih (nuklearna magnetska rezonancija, NMR, i infracrvena spektroskopija, IR) metoda *ex situ*. Iako se ovakvim pristupom prikupljaju važne informacije o napretku kemijske reakcije i vrstama prisutnima u reakcijskom sustavu, zbog mnogobrojnih prekida mljevenja i otvaranja reakcijske posudice može doći do daljnjeg napretka reakcija u čvrstom stanju tijekom uzorkovanja, ometanja reakcije uslijed promjene atmosfere u posudici te općenito nereproducibilnih rezultata. Također, praćenje *ex situ* vremenski je vrlo zahtjevno jer je potreban veliki broj ponavljanja mehanokemijskih reakcija i uzorkovanja reakcijskih smjesa za dobivanje smislenih reproducibilnih rezultata. Stoga su razvijene metode praćenja mehanokemijskih reakcija *in situ* čijom je primjenom omogućena jednostavnija analiza napretka reakcija u realnom vremenu pri čemu prikupljeni podaci uvelike olakšavaju proces optimizacije reakcijskog sustava u odnosu na pristup *ex situ*.^{82,83}

Prvo je razvijeno praćenje mehanokemijskih reakcija difrakcijom na praškastom uzorku primjenom sinkrotronskog rendgenskog zračenja *in situ*.⁸⁴ Ovom metodom mogu se pratiti reakcije koje uključuju kristalne vrste (reaktante, produkte i/ili reakcijske međuprodukte). Reakcije se izvode u posudicama od PMMA-a ili posebnim posudicama s prozorčićima koje omogućavaju prolaz sinkrotronskog zračenja do reakcijske smjese. Kako je preduvjet za korištenje ove metode prisustvo kristalnih faza u uzorku (dakle reakcijskoj smjesi), metoda nije pogodna za analizu sastava amorfni krutina ili smjesa s tekućinama. Nadalje, za ovu je metodu praćenja nužno imati pristup sinkrotronu što, osim čekanja pristupa sinkrotronu, znači izvođenje eksperimenata van matičnog laboratorija i uz značajno vremensko ograničenje.⁸⁵

Za razliku od praćenja mljevenja difrakcijom *in situ*, Ramanovom se spektroskopijom mogu pratiti mehanokemijske reakcije u laboratorijskim uvjetima. Također, važna prednost ove metode je mogućnost detekcije kemijskih vrsta bez obzira na agregatno stanje i stupanj kristaliničnosti čime je omogućeno praćenje gotovo svih reakcijskih sustava. Kao mana

korištenja Ramanove spektroskopije ističe se fluorescencija uzoraka u čvrstom stanju i velika sličnost Ramanovih spektara različitih polimorfnih kristalnih sustava.⁸⁶

Osim toga, velika prednost kombinacije obje opisane metode je mogućnost primijene za praćenje *in situ* pri čemu se dobiva veliki broj važnih informacija o kemijskim i fizičkim promjenama u reakcijskoj smjesi. Primjerice, ovim su pristupom dobivena važna saznanja o procesima izmjene izotopa vodika ($^1\text{H}/^2\text{H}$) u čvrstom stanju tijekom nastajanja kokristala benzojeve kiseline i 2-piridona te benzojeve kiseline i paracetamola.⁸⁷

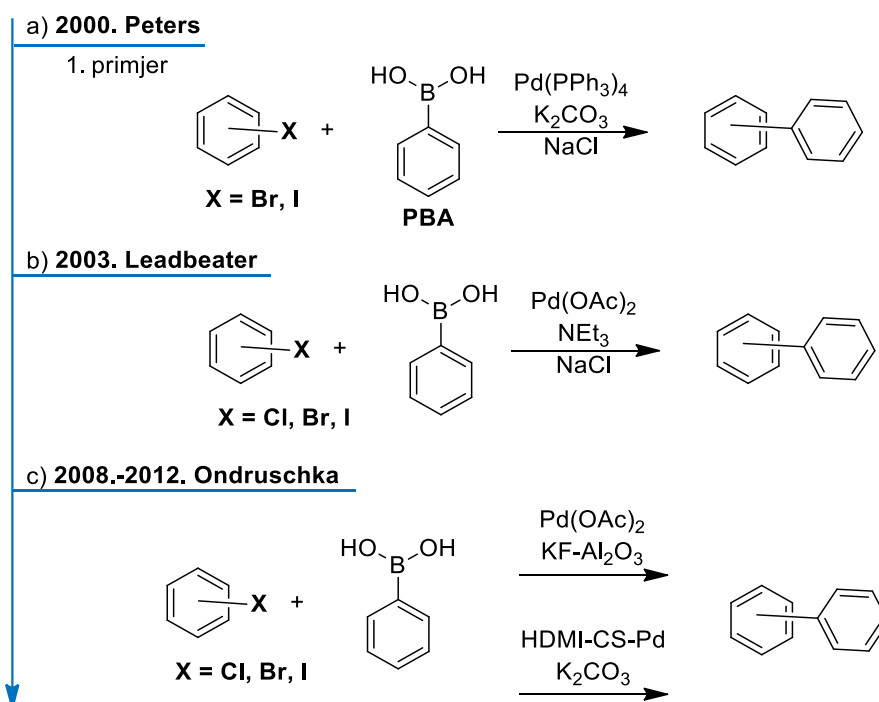
Nadalje, praćenje *in situ* mehanokemijske reakcije bromiranja sulfoksima uspješno je provedeno primjenom spektroskopije NMR u čvrstom stanju.⁸⁸

2.4.2. Suzuki-Miyaurova reakcija u čvrstom stanju

Suzuki-Miyaurova reakcija jedna je od prvih metalima kataliziranih reakcija provedena u mehanokemijskim uvjetima već 2000. godine (slika 10a)⁸⁹. U prvom istraživanju pokazano je kako se mehanokemijske metode mogu uspješno upotrijebiti za provođenje SM reakcije između različitih arilhalogenida i fenilboronske kiseline (PBA) uz korištenje *tetrakis*(trifenilfosfin)paladija(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) kao katalizatora, kalijeva karbonata (K_2CO_3) kao baze te natrijeva klorida (NaCl) kao pomoćnog sredstva za mljevenje.⁸⁹ Provedba reakcija pokazala je kako su arilbromidi pogodni supstrati pri čemu su ostvarena relativno dobra iskorištenja, dok je korištenje ariljodida dovelo do značajnog smanjenja iskorištenja reakcije.

Leadbeater je 2003. (slika 10b)⁹⁰ koristio katalizator $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, bazu NEt_3 (trietilamin, TEA) i NaCl kao pomoćno sredstvo za mljevenje. Velika iskorištenja dobivena su za arilbromide s elektron-odvlačućim supstituentima, dok je iskorištenje reakcija ariljodida, arilklorida te arilbromida funkcionaliziranih elektron-donirajućim skupinama bilo manje.

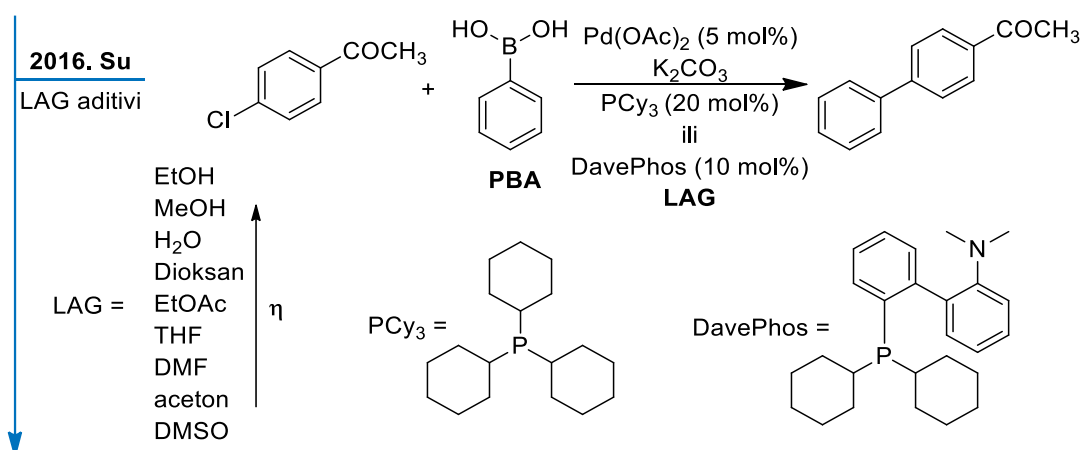
U nekoliko studija provedenih između 2008.⁹¹ i 2012.⁹² godine (slika 10c) Ondruschka je ispitivao utjecaj različitih uvjeta mehanokemijske SM reakcije pri čemu je koristio sustav za formiranje aktivne baze ($\text{KF-Al}_2\text{O}_3$) *in situ* mobiliziran na molekulama nosača (engl. *solid support*). Korištenjem ovakvog sustava dobivena su veća iskorištenja reakcija u odnosu na iskorištenja kada je baza u sustavu dodana neovisno o pomoćnom sredstvu.



Slika 10. Prvi primjer i rana istraživanja mehanokemijske SM reakcije.⁸⁹⁻⁹⁴

Također, na istom je sustavu ispitan utjecaj različitih parametara mljevenja poput različite vrste mehanokemijskog mlina (vibracijski ili planetarni), količine kuglica za mljevenje i primijenjene frekvencije mljevenja.⁹⁴ Iskorištenja reakcije rastu s porastom unosa energije u reakcijski sustav što je pokazano reakcijom u planetarnom mlinu čije je iskorištenje u odnosu na analognu reakciju u vibracijskom mlinu bilo veće. U istom je istraživanju mehanokemijska metoda uspoređena s mikrovalnom sintezom, još jednom ekološki prihvatljivom metodom koja se snažno razvijala u to vrijeme. Rezultati su dali prednost mehanokemijskom pristupu jer je dao veće iskorištenje reakcije uz smanjenje lošeg ekološkog utjecaja reakcije zbog potpunog izbjegavanja korištenja otapala. Nadalje, po prvi je put ispitana katalitička aktivnost paladijeva katalizatora podržanog na nosaču (engl. *supported catalyst*) u mehanokemijskoj SM reakciji.⁹² Ispitan je Pd(II) katalizator mobiliziran na hitosanu premoštenom heksametilen diizocijanatom (HMDI-CS-Pd). Korištenjem ovog katalizatora u prisustvu baze K_2CO_3 u planetarnom mlinu dobivena su dobra iskorištenja čak i za arilkloride. Također, pokazano je kako se korišteni katalizator može reciklirati do četiri puta, iako uz značajno smanjenje iskorištenja reakcije s 84 % na 50 % za 4-nitro-1-klorbenzen.

Prvo sljedeće značajno istraživanje proveo je Su 2016. godine.⁹⁵ Osim dodatka različitih fosfinskih liganada, ispitan je utjecaj dodatka malih količina tekućih aditiva u reakcijski sustav primjenom metode LAG. Ispitani su različiti derivati arilklorida pri čemu je korišten paladijev(II) acetat uz bazu K_2CO_3 .



Slika 11. Mehanokemijska SM reakcija 4-kloracetofenona s PBA uz dodatak fosfinskih liganada i različitih tekućina (LAG dodataka).⁹⁵

Reakcija 4-kloracetofenona i PBA bez dodatka fosfinskih liganada nije bila uspješna, dok je dodatak 20 mol % tricikloheksilfosfina (PCy₃) rezultirao iskorištenjem od 21 % nakon 2 sata mljevenja. Dodatak 10 mol % liganda DavePhos dovelo je do porasta iskorištenja reakcije na 55 % u svega 90 minuta mljevenja. Ispitivanjem dodatka male količine tekućine utvrđeno je kako slabo polarni ili nepolarni dodaci poput heksana i diklormetana (engl. *dichloromethane*, DCM) dovode do blagog porasta iskorištenja. Nadalje, povoljan utjecaj dodatka protičnih tekućina poput vode i alkohola uočen je za oba primijenjena fosfinska liganda pri čemu su dobivena gotovo kvantitativna iskorištenja u samo 60 minuta mljevenja dodatkom metanola i etanola. Povoljan utjecaj alkohola kao aditiva objašnjen je, osim kroz LAG efekt, nastajanjem alkoksida u reakciji s K₂CO₃. Dobiveni alkoksid zatim može stupiti u reakciju s paladijevim katalizatorom nastalim *in situ* reakcijom Pd(OAc)₂ i fosfinskog liganda. Osim toga, značajan porast iskorištenja objašnjen je i boljom aktivacijom PBA i lakšom transmetalacijom. Negativni rezultati dobiveni su korištenjem dimetil sulfoksida (DMSO) što je pripisano koordinaciji molekule DMSO-a na paladij što je katalizatoru smanjilo aktivnost.⁹⁵

U nastavku istraživanja mehanokemijske SM reakcije značajan napredak napravili su Ito i suradnici (slika 12). Serijom istraživanja utvrđen je značajan pozitivan utjecaj olefinskih aditiva poput ciklookta-1,5-diena (1,5-cod) i ciklopentena na efikasnost SM reakcije u odnosu na uobičajene LAG aditive (većinom otapala).⁹⁶ Tako su postignuta visoka iskorištenja unakrsnog spajanja različitih bromiranih i kloriranih supstrata s nizom boronskih kiselina uz relativno kratko mljevenje (99-180 min). Uspješnost reakcija uz olefinske aditive pripisana je raspršenju nastalih paladijevih vrsta čime je spriječena njihova aglomeracija a time i njihova deaktivacija.

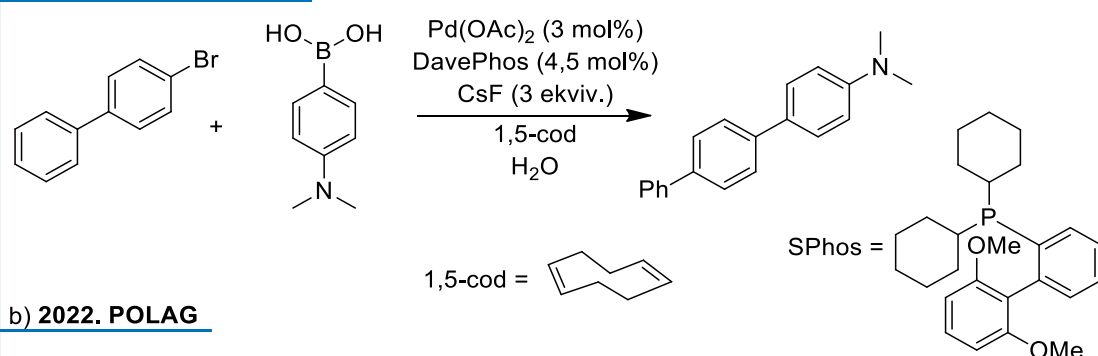
Primjenom mljevenja pri povišenim temperaturama postignute su SM reakcije teško topljivih policikličkih arilhalogenida čime je pokazana jasna prednost mehanokemijskog pristupa pri provođenju SM reakcija.⁹⁷ Naime, reakcije u otopini traže topljive supstrate u otapalu korištenom za reakciju što značajno ograničava izbor reakcijskog medija i/ili supstrata. Daljnjim istraživanjima uspješno je pokazano kako pristup POLAG uz politetrafluoretilen (PTFE) ili polivinilidenfluorid (PVDF) može doprinijeti većem iskorištenju mehanokemijskih SM reakcija, iako su dobivena povećanja iskorištenja ovisila o vrsti korištenog supstrata (slika 12b).⁹⁸

Na kraju, važno je spomenuti istraživanje koje opisuje uspješne mehanokemijske SM reakcije izvedene koristeći saznanja iz prethodno opisanih istraživanja. Naime, korištenjem posebno dizajniranih fosfinskih liganada vezanih na polietilenglikol (PEG) dobivena su

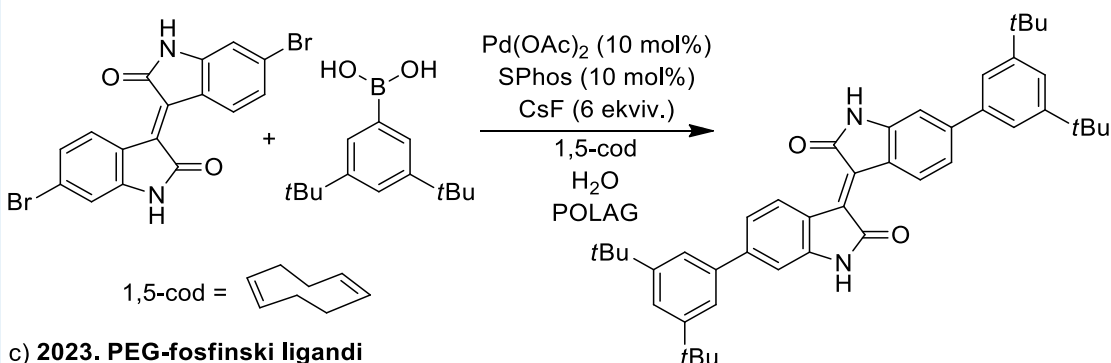
višeputo veća iskorištenja u odnosu na iskorištenja gdje su korišteni analogni slobodni fosfinski ligandi (slika 12c).⁹⁹ Pri tome je važno napomenuti kako su za neke od korištenih supstrata slobodni fosfinski ligandi čak i uz dodatak PEG-a kao POLAG dodatka bili u potpunosti neučinkoviti za SM reakcije za razliku od PEG-fosfinskih liganada gdje su ostvarene gotovo kvantitativne transformacije supstrata čak i za arilkloride kao supstrate u svega 60 minuta mljevenja.

Ito i suradnici

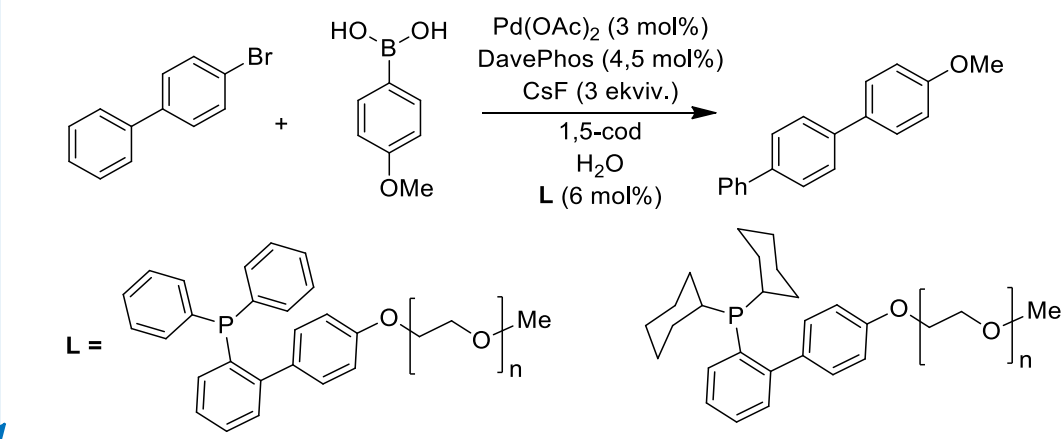
a) 2019. dodatak olefina



b) 2022. POLAG



c) 2023. PEG-fosfinski ligandi

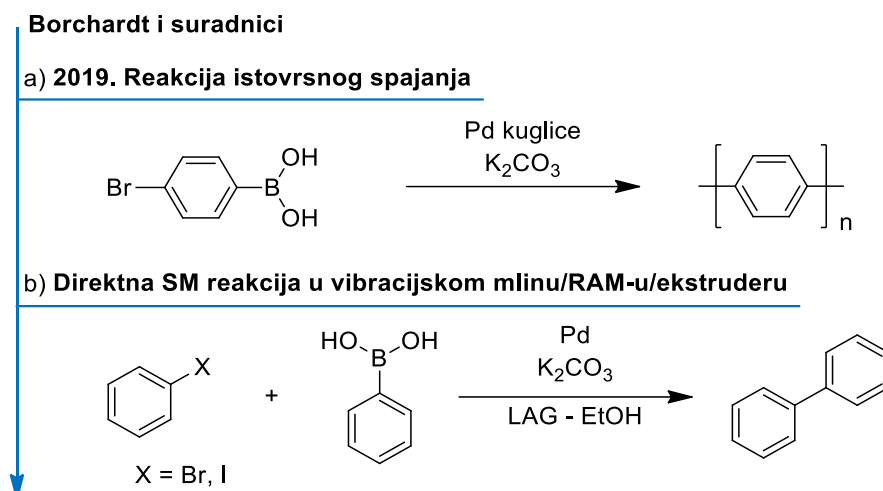


Slika 12. Primjeri SM reakcija provedenih uz a) olefinske⁹⁶ i b) POLAG⁹⁸ dodatke i c) korištenjem PEG-fosfinskih liganada⁹⁹.

Paralelno s istraživanjima mehanokemijskih SM reakcija koje je provodio Ito sa suradnicima, razvijao se koncept direktne mehanokatalize primijenjene na SM reakcije. U ovom pristupu kao katalizator se koristi oprema za izvođenje mehanokemijskih reakcija, odnosno kuglice i/ili posudice izrađene od katalitički aktivnih metala.¹⁰⁰

Prvi primjer direktne mehanokatalize primijenio je Mack korištenjem kuglica i posudica za mljevenje izrađenim od bakra za izvođenje mehanokemijske paladijem katalizirane Sonogashirine reakcije.¹⁰¹

Prvi primjer korištenja ovoga pristupa za reakcije spajanja opisali su Borchardt i suradnici. Uspješno su proveli istovrsno spajanje boronske kiseline katalizirano kuglicom za mljevenje izrađenom od paladija (slika 13a).¹⁰² Iako su ovim pristupom dobivena iskorištenja manja od onih dobivenih korištenjem Pd(OAc)₂ ili Pd(0) kao katalizatora koncept je dalje primijenjen na SM reakciju (slika 13b)¹⁰³. LAG-EtOH SM reakcijom ariljodida i arilbromida uz K₂CO₃ kao bazu u vibracijskom mlinu korištenjem kuglica izrađenih od paladija dobivena su visoka iskorištenja. I u ovom je istraživanju uočen povoljan utjecaj LAG dodataka te provođenja reakcija pri višim frekvencijama i uz veće kuglice za mljevenje. Uz navedeno, rendgenskom fotoelektronskom spektroskopijom (engl. *X-ray photoelectron spectroscopy*, XPS) je potvrđeno kako se katalitički ciklus odnosno oksidativna adicija supstrata koja vodi nastajanju vrsta s Pd(II) odvija na površini kuglice. Korištene kuglice jednostavno su se mogle reciklirati te nije uočena značajna abrazija površine uz ispuštanje paladija u reakcijsku smjesu. Ovaj koncept je zatim na istom reakcijskom sustavu uspješno primijenjen na rezonantno akustično miješanje (engl. *resonant acoustic mixing*, RAM) korištenjem reakcijskih posudica presvučenih paladijem,¹⁰⁴ te na analognu reakciju u ekstruderu korištenjem segmenata za mljevenje presvučenih paladijem čime je iskorištenje od 75 % postignuto nakon četiri prolaza reakcijske smjese kroz ekstruder.¹⁰⁵



Slika 13. Koncept direktne mehanokatalize primijenjen na a) reakciju istovrsnog spajanja boronske kiseline¹⁰² i b) SM reakciju.¹⁰³

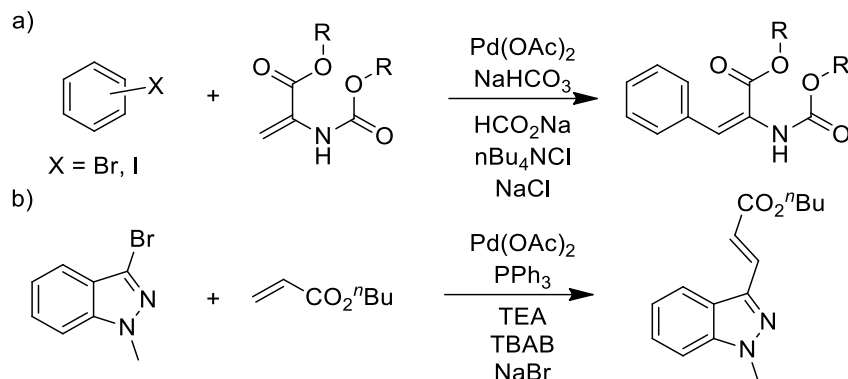
Važno je napomenuti kako za ovdje opisane mehanokemijske reakcije nisu bili potrebni uvjeti inertne atmosfere što je uvelike olakšalo izvedbu u odnosu na otopinske protokole gdje se uvjeti inertne atmosfere često ne mogu izbjeći.

2.4.3. Ostale reakcije unakrsnog spajanja u čvrstom stanju

Osim SM reakcije u mehanokemijskim uvjetima u literaturi su poznate uspješne mehanokemijske Heckova^{106–108} i Sonogashirina¹⁰⁹ reakcija te Buchwald-Hartwigova^{110,111} aminacija.

Za Heckovu su reakciju u čvrstom stanju uglavnom korišteni derivati akrilata kao partneri za spajanje (slika 14). Prvo istraživanje provedeno je korištenjem zaštićenih aminoakrilata u prisustvu $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ kao katalizatora uz NaHCO_3 kao bazu.¹⁰⁶ Za uspješnu reakciju bili su potrebni natrijev formijat (HCO_2Na) kao reducens i tetrabutilamonijev klorid (TBAC, $(n\text{-Bu})_4\text{NCl}$) kao stabilizator paladijevih vrsta, dok je NaCl korišten kako pomoćno sredstvo za mljevenje. U istraživanju Heckove reakcije koje je proveo Lamaty utvrđen je povoljan učinak dodatka PEG-a u reakcijsku smjesu.¹⁰⁷ Korišteni polimeri dobri su stabilizatori nanočestica paladija što je dovelo do povećanja iskorištenja reakcije. Nadalje, Su je proveo mehanokemijsku Heckovu reakciju derivata 3-bromindazola s *n*-butilakrilatima pri čemu je primijećen povoljan utjecaj dodatka amonijevih soli (posebice tetrabutilamonijeva bromida, TBAB-a) u reakcijski sustav što je objašnjeno stabilizacijom aktivnih paladijevih vrsta.¹⁰⁸

Dodatak bromidnih iona putem natrijeva bromida (NaBr) pokazao se ključnim za inhibiciju reakcije dehalogeniranja supstrata nakon koraka oksidativne adicije te za ostvarivanje većih iskorištenja.

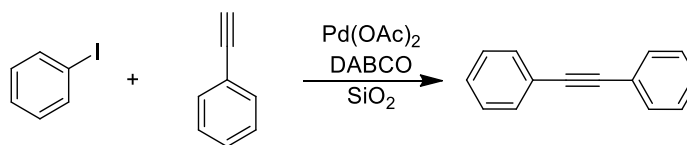
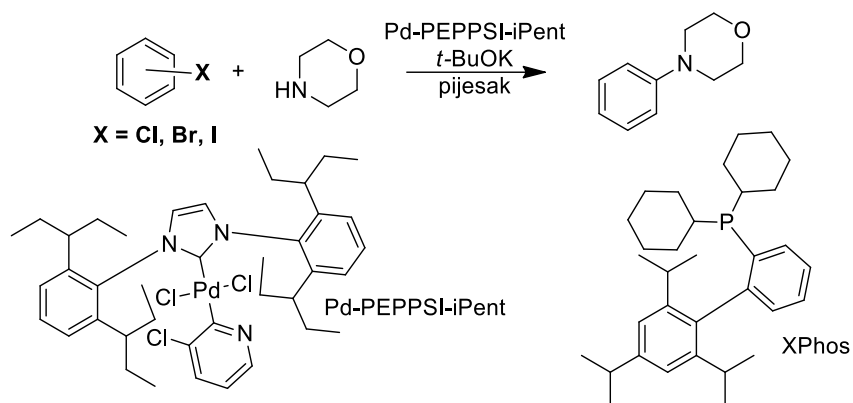
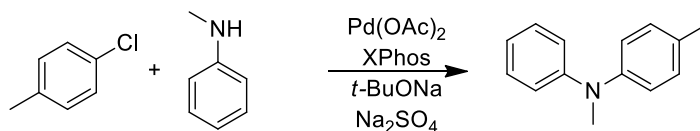


Slika 14. Primjeri mehanokemijske Heckove reakcije.^{106,108}

Sonogashirina reakcija izvedena je direktnom mehanokatalizom s bakrenim kuglicama¹⁰¹ uz dodatak paladijevog katalizatora te kuglica izrađenih od paladija¹¹² uz dodatak bakrovog kokatalizatora. Reakciju se može izvesti uz $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ kao katalizator i uz bazu 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan (DABCO) i silikagel (SiO_2) kao pomoćno sredstvo za mljevenje (slika 15a).¹¹³ Pritom nije bilo nužno koristiti bakrove kokatalizatore čime je izbjegnuta nastanak produkta sporedne reakcije istovrsnog spajanja korištenih alkila Glaserovom reakcijom.

Buchwald-Hartwigova reakcija spajanja arilhalogenida s aminima također je uspješno provedena u čvrstom stanju (slika 15b).^{110,111} Su je korištenjem $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ uz dodatak liganda XPhos, natrijeva *tert*-butoksida (*t*-BuONa) i natrijeva sulfata (Na_2SO_4) kao pomoćnog sredstva za mljevenje, pokazao proveo reakciju arilklorida i sekundarnih amina.¹¹⁰ Dobivena su velika iskorištenja u svega 60 minuta mljevenja pri čemu nije bilo potrebno primijeniti uvjete inertne atmosfere koji su gotovo pravilo za izvođenje analognih reakcija u otopini.¹¹⁰ U drugom istraživanju, Browne je korištenjem katalizatora Pd-PEPPSI-iPent uz kalijev *tert*-butoxid (*t*-BuOK) i pijesak kao pomoćno sredstvo za mljevenje pokazao je da su organometalni spojevi paladija dobri katalizatori unakrsnog spajanja u čvrstom stanju.¹¹¹

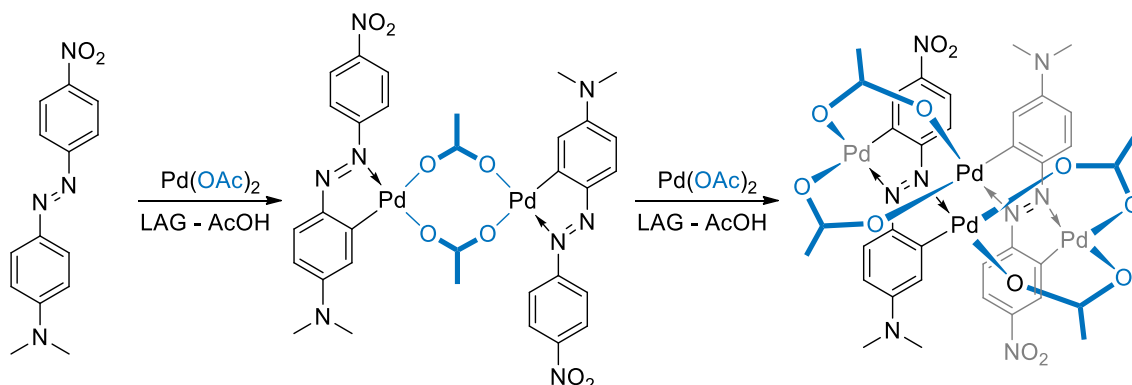
a) **Sonogashirina reakcija**

b) **Buchwald-Hartwigova aminacija**

Slika 15. Primjeri mehanokemijske Sonogashirine¹¹³ i Buchwald-Hartwigove reakcije.^{110,111}

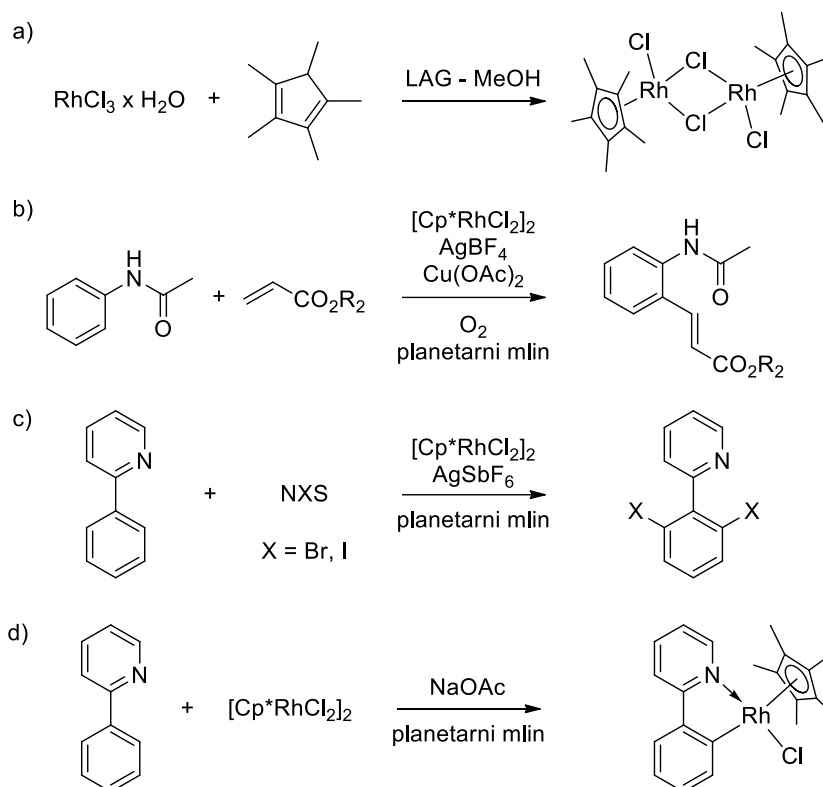
2.4.4. Aktivacija veze C–H u čvrstom stanju

Istraživanja aktivacije veze C–H u čvrstom stanju paladijevim prekursorima mnogo su manje istražene od SM reakcije. Prvim istraživanjem provedenim 2014. u našoj istraživačkoj grupi uspješno je pokazano kako je aktivacija veze C–H derivata azobenzena moguća u čvrstom stanju primjenom LAG metode uz dodatak octene kiseline (slika 16).¹¹⁴ Važno je napomenuti kako dobiveni dipaladociklički spoj nije bilo moguće prirediti u otopini.



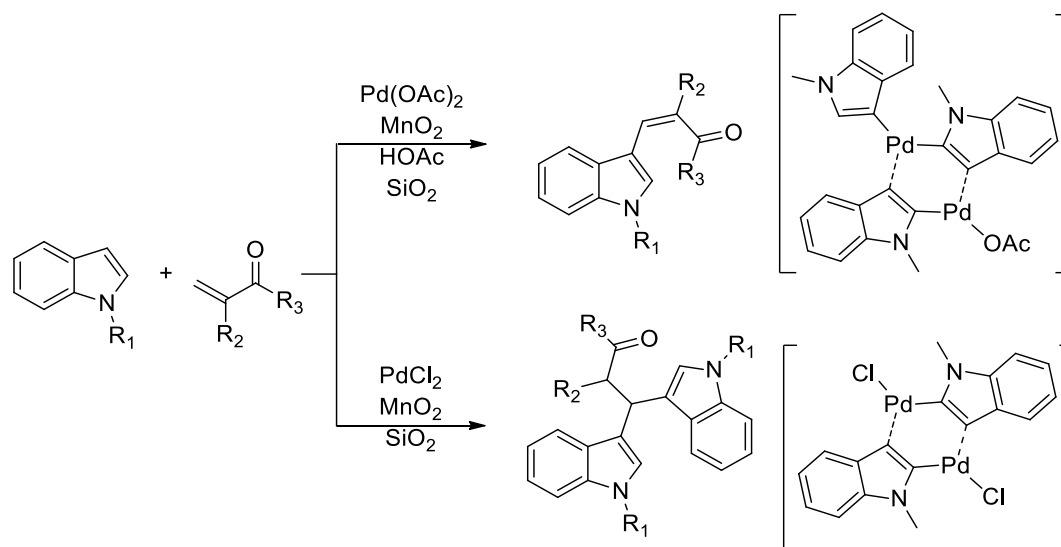
Slika 16. Mehanokemijska aktivacije veze C–H derivata azobenzena paladijevim(II) acetatom.¹¹⁴

Ovo istraživanje potaknulo je nekoliko istraživačkih grupa na ispitivanja primjenjivosti mehanokemijskog pristupa funkcionalizaciji veze C–H kataliziranih spojevima rodija, iridija, rutenija i kobalta. Primjenom mehanokemije kao metode sinteze moguće je prirediti metalirane spoje koji se mogu koristiti kao katalizatori u čvrstom stanju. Tako je Bolm uspješno priredio dimerni katalizator $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ primjenom metode LAG-a uz dodatak metanola (slika 17a).¹¹⁵ Priređeni spoj uspješno je katalizirao ligandom usmjerenu reakciju funkcionalizacije Heckova tipa derivata acetanilida s akrilatnim spojevima u atmosferi kisika u planetarnom mlinu (slika 17b).¹¹⁶ Nadalje, $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ uspješno je katalizirao mehanokemijsko ligandom usmjereno halogeniranje veze C–H derivata 2-fenilpiridina (slika 17c) pri čemu je uspješno pripravljen i metalirani spoj koji je bio pretpostavljeni međuprodukt katalitičkog ciklusa (slika 17d).¹¹⁵ Istraživanjem acetatom potpomognute aktivacije veze C–H sličnog sustava korištenjem benzo[h]kinolina kao liganda u čvrstom stanju pokazano je kako prije aktivacije nastaje kokristal supstrata i korištenog dimera rodija što može objasniti veliku uspješnost reakcija u čvrstom stanju.¹¹⁷



Slika 17. Primjeri mehanokemijskih aktivacija i funkcionalizacija veze C–H spojevima rodija.^{115,116}

Istraživanja provedena uz spojeve paladija kao katalizatore u čvrstom stanju manje su zastupljena te je poznato samo nekoliko reakcija funkcionalizacije veze C–H kataliziranih spojevima paladija. U provedenim reakcijama poput selektivnog halogeniranja veze C–H derivata acetanilida i arilacije veze C–H derivata oksima postojanje paladocikličkog međuprodukta pretpostavljeno na temelju dobivenih produkata te rezultata analognih reakcija u otopini. U slučaju mehanokemijske reakcije derivata indola s akrilatima nastajanje paladocikličkih međuprodukata potvrđeno je spektroskopijom masa uz ionizaciju elektroraspršenjem (engl. *electrospray mass spectrometry*, ESI-MS) te je uočena drugačija selektivnost. Tako su uz PdCl₂ glavni produkti reakcije bili β,β–diindolilpropionati, dok su korištenjem Pd(OAc)₂ kao katalizatora dobiveni 3-vinilindoli (slika 18).¹¹⁸



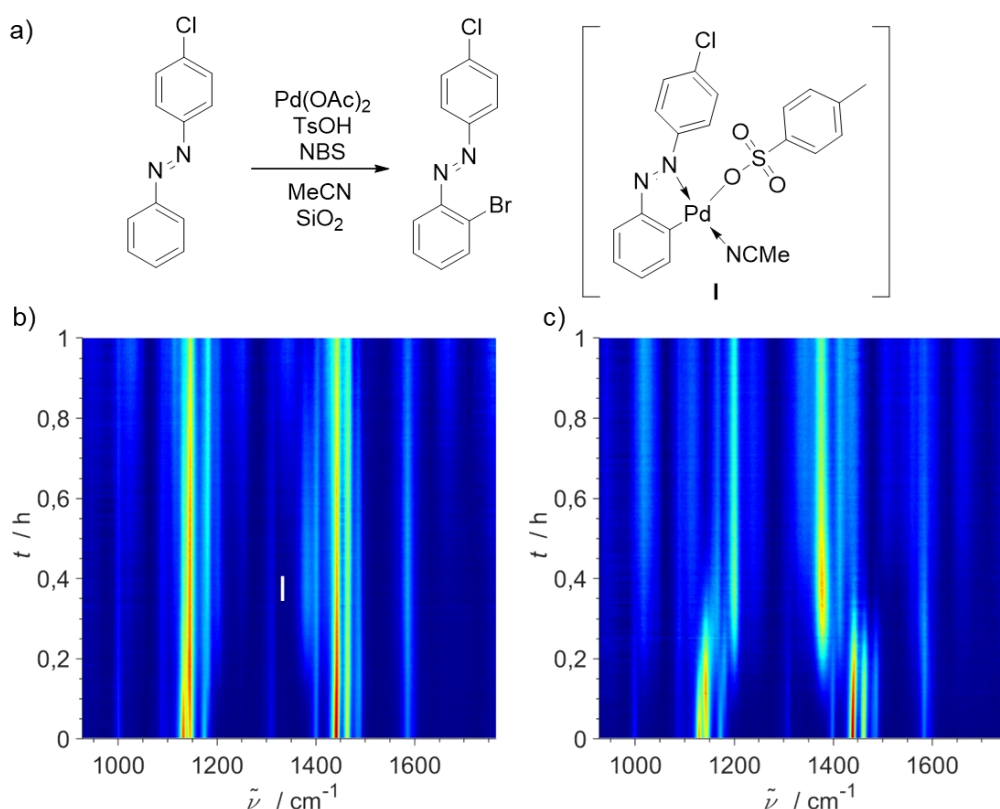
Slika 18. Mehanokemijska funkcionalizacija indola derivatima akrilata katalizirana spojevima Pd(II) s prikazanim potvrđenim međuproduktima.¹¹⁸

Osim istraživanja aktivacije veze C–H kao prvog koraka njezine funkcionalizacije, detaljno je istražena mehanokemijska aktivacije veze C–H derivata azobenzena.¹¹⁹ U istraživanju je praćenjem reakcije Ramanovom spektroskopijom *in situ* uz korištenje spektroskopije ¹H NMR *ex situ* detaljno proučen utjecaj odabira paladijeva prekursora na uspješnost aktivacije veze C–H. Ovo je istraživanje omogućilo i usporedbu učinkovitosti reakcije izvedene različitim mehanokemijskim metodama sinteze (NG; LAG i ILAG). Osim što je pokazano kako dodatak tekućine i soli dovodi do značajnog ubrzanja reakcije u odnosu na analogne reakcije u otopini pretpostavljeni su ključni koraci reakcijskog mehanizma. Pokazano je kako u reakcijama PdCl₂, *trans*-PdCl₂(MeCN)₂ i [Pd(MeCN)₄][BF₄] najprije brzo nastaje koordinacijski spoj korištenog azobenzena nakon čega slijedi sporiji korak aktivacije veze C–H. U prvom koraku reakcije uz Pd(OAc)₂ dolazi do cijepanja trimerne strukture ili kroz koordinaciju primijenjenog dodatka ili derivata azobenzena. Primijećen je znatan utjecaj dodataka na brzinu reakcije te je pokazano kako dodatak DMF-a ili vode najviše ubrzavaju spore reakcije s PdCl₂ i Pd(OAc)₂. Iako su opisane reakcije u čvrstom stanju značajno brže od analognih u otopini, ipak su dugotrajne te traže korištenje skupih paladijevih prekursora u suvišku.

Korištenjem mehanokemijskog pristupa sintezi paladiranog kloridnog dimera 2-amino-1,1'-bifenila pokazano je kako je vrijeme reakcije smanjeno s gotovo tjedan dana na svega nekoliko sati primjenom metode LAG-a.¹²⁰ Ispitivanjem dodatka baze i različitih LAG

dodataka pokazano je kako je, za razliku od primjene metode NG-a, moguće prirediti paladocikličke spojeve različitih supstrata aktivacijom veze C–H. Također, kinetičkim ispitivanjem aktivacije *ex situ* spektroskopijom ^1H NMR utvrđeno je da reakcije slijede kinetiku prvog reda. Korištenje PdCl_2 i LAG dodatka za aktivaciju (metanol i DMSO) primijećen je nastanak solvata paladija i korištenog LAG dodatka što je dovelo do povećane reaktivnosti paladijevih prekursora u proučavanom sustavu.¹²⁰

Mehanokemijski pristup također je iskorišten za selektivno halogeniranje veze C–H derivata azobenzena pri čemu su uspješno priređeni bromirani i jodirani derivati azobenzena supstituirani u *orto* položaju u odnosu na azo skupinu.^{10,11} Utvrđen je izrazito povoljan utjecaj dodatka *p*-toluensulfonske kiseline (TsOH) u reakcijsku smjesu, posebice za reakciju LAG-a uz mali dodatak acetonitrila (MeCN). Praćenjem bromiranja Ramanovom spektroskopijom *in situ* (slika 19a) uočen je međuprodukt (paladociklički spoj azobenzena, **I**) koji je zatim uspješno priređen mehanokemijskim pristupom (slika 19b) i strukturno okarakteriziran.



Slika 19. 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* a) reakcije bromiranja, i b) sinteze paladocikličkog azobenzena **I** koji je pretpostavljeni međuprodukt reakcije bromiranja.¹¹

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali i metode

Kemijski spojevi i otapala korišteni u okviru ove doktorske disertacije analitičke su čistoće, nabavljeni od komercijalnih dobavljača i nisu dodatno pročišćavani. Tijek reakcija praćen je tankoslojnom kromatografijom na pločicama silikagela (60 F254, Merck), spektroskopijom nuklearne magnetske rezonancije (NMR), infracrvenom (IR) i Ramanovom spektroskopijom te difrakcijom rendgenskog zračenja na praškastom uzorku (engl. *powder X-ray diffraction*, PXRD).

Infracrveni spektri snimljeni su PerkinElmer Spectrum Two FTIR spektrometrom (engl. *Fourier-transformed infrared*, FTIR) tehnikom prigušene potpune refleksije (engl. *attenuated total reflection*, ATR) na sobnoj temperaturi.

Spektri NMR snimljeni su Bruker Avance III HD 600 MHz/54 mm Ascend ili Bruker Avance 300 spektrometrima na 25 °C u deuteriranom kloroformu (CDCl₃) ili dimetil sulfoksidu (DMSO-*d*₆). Kemijski pomaci (δ) izraženi su u dijelovima na milijun (ppm) i referencirani po signalu korištenog otapala. Konstante sprege (*J*) izražene su u Hz, dok su signali označeni kao singleti (s), dubleti (d), tripleti (t) ili multipli (m). Programi MestreNova i TopSpin korišteni su za obradu i vizualizaciju rezultata.

Elementni sastav spojeva određen je koristeći Perkin-Elmer Series II 2400 CHNS/O analizator.

Difrakcija rendgenskog zračenja na praškastom uzorku (PXRD) provedena je na difraktometru rendgenskog zračenja Panalytical Aeris u Bragg-Brentanovoj geometriji koristeći niklom-filtrirano bakrovo K_{α} (Cu K_{α}) zračenje (40 kV i 7,5 mA) na sobnoj temperaturi. Praškasti uzorci nanoseni su u tankom sloju na pločicu silicija te su prikupljeni difraktogrami u kutnom području $2\theta = 5-50^{\circ}$ ili $2\theta = 5-80^{\circ}$. Program Topas v. 4.2. korišten je za utočnjavanje po Rietveldu pri čemu su korištene poznate strukture objavljene u bazi podataka CSD (Cambridge Structural Database) ili nove strukture određene u ovom radu. Struktura spoja Pd(H₂O)₄(OTs)₂ riješena je korištenjem podataka prikupljenih difrakcijskim snimanjem u kutnom području $2\theta = 5-80^{\circ}$ u trajanju od 10 sati. *Simulated annealing* proveden je na dva simetrijski neovisna atoma paladija uz dva slobodna tosilata i četiri molekule vode opisanih kao

kruta tijela. Rezultati dobiveni korištenjem više od četiri molekule vode nisu doveli do kemijski smislenih rješenja.

Jedinični kristali **A31-pip**, **H12-bpy**, **A61-bpy**·aceton i **A32-A31** dobiveni su prekriztalizacijom sirovih reakcijskih smjesa iz acetona i polaganim isparavanjem otapala. Jedinični kristali spoja **C2L1OTsOAc** priređeni su prekriztalizacijom reakcijske smjese iz vrućeg tetrahidrofurana (THF), a spoja **C2L1OMsMeCN** prekriztalizacijom **C2L1OMs** iz acetonitrila (MeCN). Difrakcijski podaci prikupljeni su na difraktometru XtaLAB Synergy-S (Dualflex, HyPix) korištenjem $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$) zračenja na temperaturi 293 K. Podaci su reducirani korištenjem programskog paketa CrysAlis, dok je program OLEX2 s ugrađenim programom SHELX korišten za rješavanje, utočnjavanje i analizu strukture. Strukturni modeli riješenih struktura utočnjavani su prema metodi najmanjih kvadrata s vrijednostima F^2 . Svi atomi osim vodikovih utočnjeni su anizotropno, dok su vodikovi atomi pozicionirani na izračunate pozicije. Strukture su vizualizirane u programu Mercury. Kristalografski podaci u ovom radu određenih molekulskih i kristalnih struktura dani su u tablicama D1 i D2.

Računi teorijom funkcionala gustoće (engl. *density functional theory*, DFT) provedeni su programom Gaussian16 korištenjem baznog skupa def2tzvp i funkcionala B3LYP s Grimmeovom disperznom korekcijom uz Becke-Johnsonovo prigušenje (B3LYP-D3(bj)) u plinovitoj fazi ili korištenjem metode PCM (engl. *polarizable continuum modeling*) za kloroform (CHCl_3) i aceton. Nakon optimizacije geometrije provedena je vibracijska analiza pri čemu su određene Gibbsove energije pri 298,15 K i 1 atm. DFT račune u ovom radu provela je dr. sc. Marina Juribašić Kulcsár.

Mehanokemijske reakcije provedene su na temperaturi $21 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ u vibracijskom mlinu InSolido Technologies IST500 s ugrađenim ventilatorom za hlađenje motora najčešće koristeći frekvenciju mljevenja 30 Hz. Reakcije su provedene u prozirnim reakcijskim posudicama izrađenima od polimetilmetakrilata (PMMA) unutrašnjeg volumena od 14 ili 7 mL ili od politetrafluoroetilena (PTFE) volumena 14 mL. Korištene su kuglice za mljevenje izrađene od volframova karbida i ojačane niklom (WC(Ni)) promjera 7 mm i mase 3,9 g ili 6 mm i mase 1,7 g te od cirkonijeva(IV) dioksida (ZrO_2) promjera 8 mm i mase 1,6 g. Korištene su metode suhog (NG) i tekućinom potpomognutog mljevenja (LAG) prema uvjetima navedenima uz pojedine reakcije.

Reakcije su praćene Ramanovom spektroskopijom *in situ* prijenosnim Ramanovim sustavom s laserskim izvorom PD-LD (sada Necsel) BlueBox uz pobudu pri 785 nm.

Spektrometar OceanOptics Maya2000Pro povezan je sa sondom B&W-Tek Raman BAC102. Proba je, ovisno o volumenu korištene posudice za mljevenje, postavljena na udaljenost od približno 0,5 cm ispod posudice s fokusom laserske zrake na približno 1 mm unutar reakcijske posudice. Ramanovi spektri prikupljeni su automatski tijekom reakcije. Doprinos reakcijske posudice oduzet je od svakog prikupljenog sirovog spektra koristeći intenzivnu vrpču pri 2955 cm^{-1} koja odgovara istezanju veza C–H u PMMA za određivanje faktora za skaliranje doprinosa posudice. Nakon oduzimanja doprinosa posudice, identificirane su regije u kojima su uočene najveće spektralne promjene, najčešće između 930 i 1765 cm^{-1} . Bazna linija svih prikupljenih spektara oduzeta je metodom naizmjeničnih najmanjih kvadrata (engl. *alternating least squares*, ALS). Normalizacija spektara provedena je korištenjem l^2 (euklidske) norme.

Ramanovi spektri izoliranih spojeva prikupljeni su *ex situ* korištenjem istog Ramanovog sustava tako da su praškasti uzorci u tankom sloju nanoseni na nosač od PTFE-a. Snimanje tekućih uzoraka provedeno je u posudicama od PTFE-a. Odabrana je regija s najvećim spektralnim promjenama te je bazna linija oduzeta primjenom metode ALS. Spektri su normirani korištenjem l^2 norme te korišteni za usporedbu sa spektrima prikupljenim praćenjem *in situ* i računski simuliranim spektrima. Pri praćenju reakcije modelnog reakcijskog sustava Suzuki-Miyaurove (SM) reakcije spektri su prikupljeni u trajanju od 8 sekundi svakih 16 sekundi uz snagu laserskog izvora 200 mW. Time je za reakcije u trajanju od 3 sata prikupljeno ukupno 675 spektara. Prikupljeni spektri zatim su obrađeni na prethodno opisan način. Nakon toga signal pri 1599 cm^{-1} opisan je pseudo-Voigtovom funkcijom te je promjena maksimalnog intenziteta u vremenu korištena za dobivanje reakcijskih profila. Podaci s velikim odstupanjem (engl. *outliers*) određeni su primjenom Hampel filtera pri čemu je za svaku točku korišteno 15 susjednih točaka (engl. *window length*) te kriterij od 3 sigma vrijednosti. Dakle, podatak je svrstan u podatke s velikim odstupanjem ako postoji razlika vrijednosti intenziteta veća od 3 sigma za medijan vrijednosti korištenih susjednih točaka. Ako je detektirana takva vrijednost intenziteta, ona je zamijenjena medijanom intenziteta 15 susjednih točaka. Određeni intenziteti (I_{rel}) prikazani su u vremenu te je tako dobiven reakcijski profil. Zbog nemogućnosti kalibracije za svaki pojedini reakcijski uvjet, dobivene promjene intenziteta ne mogu se smatrati kvantitativnim reakcijskim profilima, već su korištene za određivanje relativnih odnosa. Multivarijatna metoda za razlučivanje krivulja (engl. *multivariate curve resolution*, MCR) metodom ALS korištena je za pokušaje određivanja reakcijskih profila. Metodom analize

glavnih komponentni (engl. *principal component analysis*, PCA) određeni su početni spektri i njihovi spektralni udjeli koji su zatim korišteni prilikom izvođenja metode MCR-ALS.

Program Matlab2018b korišten je za prikupljanje, obradu i vizualizaciju podataka dobivenih Ramanovom spektroskopijom.

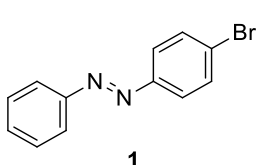
3.2. Sintetski i eksperimentalni postupci

3.2.1. Sinteza derivata azobenzena

3.2.1.1. Sinteza spojeva 1-3

Spojevi **1-3** sintetizirani su prema poznatom mehanokemijskom postupku.¹¹ U reakcijsku posudicu izrađenu od PTFE-a dodani su 4-halogenirani anilin (0,8 mmol), nitrozobenzen (0,8 mmol), AcOH (20 μ L) i silikagel (120 mg) te dvije kuglice za mljevenje od cirkonijeva(IV) oksida (ZrO_2 , promjer 8 mm, masa 1,6 g). Mehanokemijska reakcija provedena je u vibracijskom mlinu pri 30 Hz u trajanju 1 sat. Reakcijska je smjesa suspendirana u diklormetanu (DCM-u), profiltrirana kroz sloj celita te je prikupljena matičnica uparena. Sirovi produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom na silikagelu koristeći smjesu otapala heksan:etil acetat=19:1.

3.2.1.1.1. Sinteza (E)-1-(4-bromfenil)-2-fenildiazena (**1**)

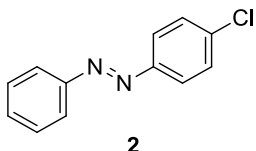


Spoj **1** sintetiziran je prema navedenom postupku korištenjem 4-bromanilina (137,6 mg, 0,8 mmol), nitrozobenzena (85,7 mg, 0,8 mmol) i AcOH (20 μ L) uz SiO_2 (120 mg). Izolirano je 135,2 mg narančastog praškastog produkta u iskorištenju 65 % uz karakterizaciju u skladu s literaturnim podacima.¹¹

1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz, δ / ppm): 7,92 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 7,81 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,55–7,47 (m, 3H).

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm^{-1}): 1582, 1482, 1461, 1439, 1395, 1311, 1174, 1149, 1134, 1000.

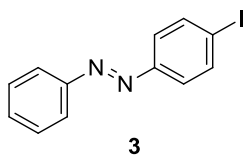
3.2.1.1.2. Sinteza (E)-1-(4-klorfenil)-2-fenildiazena (**2**)



Spoj **2** sintetiziran je prema navedenom postupku korištenjem 4-kloranilina (102,1 mg, 0,8 mmol), nitrozobenzena (85,7 mg, 0,8 mmol) i AcOH (20 μ L) uz SiO_2 (120 mg). Izolirano je 107,6 mg narančastog praškastog produkta u iskorištenju 62 % uz karakterizaciju u skladu s literaturnim podacima.¹²¹

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, δ / ppm): 7,96–7,83 (m, 4H), 7,58–7,43 (m, 5H).

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm^{-1}): 1585, 1485, 1463, 1442, 1400, 1308, 1174, 1145, 1130, 1086, 1000.

3.2.1.1.3. *Sinteza (E)-1-(4-jodfenil)-2-fenildiazena (3)*

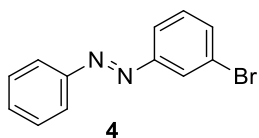
Spoj **3** sintetiziran je prema navedenom postupku korištenjem 4-jodanilina (175,2 mg, 0,8 mmol), nitrozobenzena (85,7 mg, 0,8 mmol) i AcOH (20 μ L) uz SiO₂ (120 mg). Izolirano je 165,6 mg narančastog praškastog produkta u iskorištenju 67 % uz karakterizaciju u skladu s literaturnim podacima.¹²¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ /ppm): 7,96–7,82 (m, 4H), 7,66 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,57–7,43 (m, 3H).

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹): 1585, 1485, 1463, 1442, 1400, 1308, 1174, 1145, 1130, 1086, 1000.

3.2.1.2. *Sinteza spojeva 4 i 5*

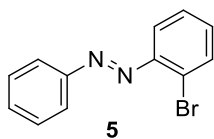
Spojevi **4** i **5** sintetizirani su modifikacijom literaturnog postupka.¹²² Bromanilin (602 mg, 3,5 mmol, 1 ekviv.) je dodan u otopinu nitrozobenzena (428 mg, 4 mmol, 1,14 ekviv.) u AcOH (30 mL). Reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi 48 sati. Količina otapala je uparavanjem na rotacijskom uparivaču smanjena na oko 5 mL te je u otopinu dodano 30 mL diklormetana (DCM) uz dodatak zasićene otopine natrijeva hidrogenkarbonata (NaHCO₃). Vodeni je sloj ekstrahiran tri puta s DCM-om. Spojeni organski slojevi upareni su na rotacijskom uparivaču. Sirovi produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom na silikagelu koristeći smjesu otapala heksan:etil acetat=19:1.

3.2.1.2.1. *Sinteza (E)-1-(3-bromfenil)-2-fenildiazena (4)*

Spoj **4** sintetiziran je prema navedenom postupku korištenjem 3-bromanilina (602 mg, 3,5 mmol), nitrozobenzena (428 mg, 4 mmol) u AcOH (30 mL). Izolirano je 791,6 mg narančastog praškastog produkta u iskorištenju 87 % uz karakterizaciju u skladu s literaturnim podacima.¹²¹

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz, δ /ppm): 8,06 (m, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,89 (m, 1H), 7,62–7,58 (m, 1H), 7,55–7,48 (m, 3H), 7,40 (t, 1H, J = 7,9 Hz).

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹): 1585, 1482, 1469, 1444, 1409, 1308, 1168, 1148, 1133, 994.

3.2.1.2.2. *Sinteza (E)-1-(2-bromfenil)-2-fenildiazena (5)*

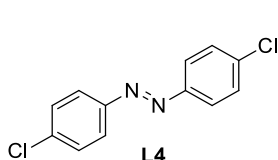
Spoj **5** sintetiziran je prema navedenom postupku korištenjem 2-bromanilina (602 mg, 3,5 mmol), nitrozobenzena (428 mg, 4 mmol) u AcOH (30 mL). Izolirano je 588,5 mg narančastog praškastog produkta u iskorištenju 64 % uz karakterizaciju u skladu s literaturnim podacima.¹²¹

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz, δ / ppm): 7,92 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 7,81 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,55–7,47 (m, 3H).

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹): 1582, 1482, 1461, 1439, 1395, 1311, 1174, 1149, 1134, 1000.

3.2.1.3. *Sinteza (E)-1,2-bis(4-klorfenil)diazena (L4)*

Spoj **L4** sintetiziran je prema literaturnom postupku.¹²³ 4-kloranilin (1,005 g, 7,88 mmol, 1 ekviv.) je otopljen u 50 mL toluena. U otopinu je dodan manganov(IV) oksid (MnO₂) (6,849 g, 0,078 mol, 10 ekviv.). Reakcijska smjesa je refluksirana 14 sati, zatim je ohlađena na sobnu temperaturu, filtrirana kroz tanki sloj celita te je prikupljena matičnica uparena. Sirovi produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom na silikagelu koristeći sustav otapala heksan:etil acetat=10:1. Izolirano je 845,9 mg narančastog praškastog produkta u iskorištenju 86 % uz karakterizaciju u skladu s literaturnim podacima.¹²³



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ / ppm): 7,87 (d, 4H, J = 8,7 Hz), 7,37 (d, 4H, J = 8,7 Hz).

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹): 1582, 1485, 1452, 1395, 1303, 1171, 1142, 1130, 1086, 1006.

3.2.2. Sinteza paladijevih katalizatora

3.2.2.1. Sinteza $\text{Pd}(\text{OTs})_2(\text{MeCN})_2$ (**K8**)

Paladijev(II) acetat (300 mg, 1,34 mmol) otopljen je u 26 mL MeCN-a te je tako pripremljenoj otopini tijekom 10 minuta dokapavana otopina $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,150 g, 6,05 mmol) u 17 mL MeCN-a. Nakon miješanja 15 minuta na sobnoj temperaturi, reakcijska smjesa je ohlađena na 0 °C te je u nju tijekom 10 minuta dokapano 35 mL hladnog dietil etera. Reakcijska smjesa je ostavljena u hladnjaku na 4 °C preko noći te je nastali talog profiltriran. Dobiveni žuti praškasti produkt ispran je malom količinom hladnog dietil etera i osušen. Produkt je izoliran kao žuti prah (535,2 mg) u iskorištenju 75 %. Karakterizacija dobivenog praha analizom PXRD slaže se s literaturnim podacima (CSD: WEDTOS)¹⁰, slika D13b.

3.2.2.2. Sinteza $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (**K9**)

Spoj $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (**K9**) sintetiziran je prema modificiranom literaturnom postupku.¹²⁴ Suspenzija paladijeva(II) klorida (200 mg, 1,13 mmol) u 15 mL MeCN-a refluksirana je četiri sata. Dobivena je otopina vruće profiltrirana kroz filter Millipore. Filtrat je ohlađen na sobnu temperaturu te je otapalo uklonjeno na rotacijskom uparivaču. Produkt je izoliran kao narančasti prah (286 mg) u iskorištenju 98 %. Karakterizacija dobivenog praha analizom PXRD slaže se s literaturnim podacima (CSD: FEQCOT), slika D13c.

3.2.2.3. Sinteza $\text{PdCl}_2(\text{DMAP})_2$ (**K10**)

Spoj $\text{PdCl}_2(\text{DMAP})_2$ (**K10**) sinteziran je prema modificiranom literaturnom postupku.¹²⁵ Suspenziji paladijeva(II) klorida (20 mg, 0,11 mmol) u 5 mL MeCN-a dodan je 4-(*N,N*-dimetilamino)piridin (DMAP) (27,6 mg, 0,22 mmol). Reakcijska je smjesa refluksirana 12 sati te je nakon hlađenja na sobnu temperaturu profiltrirana. Praškasti produkt ispran je malom količinom MeCN-a i dietil etera te osušen. Produkt je izoliran kao žuti prah (37,2 mg) u iskorištenju 80 %. Karakterizacija ¹H NMR spektroskopijom odgovara literaturnim podacima.¹²⁵

¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz, δ / ppm): 8,25 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz), 6,40 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz), 3,01 (s, 6H).

3.2.2.4. *Sinteza PdCl₂(L1)₂ (K11)*

Spoj PdCl₂(L1)₂ (**K11**) sintetiziran je prema literaturnom postupku.¹²⁶ Paladijev(II) klorid (50 mg, 0,28 mmol) i azobenzen (L1) (102 mg, 0,56 mmol) miješani su u 5 mL MeCN-a na sobnoj temperaturi 30 sati. Reakcijska je smjesa profiltrirana te je dobiveni praškasti produkt ispran s malom količinom dietil etera i osušen. Produkt je izoliran kao narančasti prah (72,6 mg) u iskorištenju 48 %. Karakterizacija dobivenog praha PXRD analizom u skladu je s literaturnim podacima (CSD: DCAZPD)¹²⁷, slika D14a.

3.2.2.5. *Sinteza PdCl₂(dab)₂ (K12)*

Spoj PdCl₂(dab)₂ (**K12**) sintetiziran je prema modificiranom literaturnom postupku.¹²⁸ Otopini PdCl₂(MeCN)₂ (51,9 mg, 0,2 mmol) u 2 mL etanola dodan je 1,2-fenilendiamin (dab) (21,6 mg, 0,2 mmol) te je reakcijska smjesa miješana na sobnoj temperaturi 5 sati te profiltrirana. Praškasti produkt ispran je malom količinom etanola i osušen. Produkt je izoliran kao žuti prah (49,3 mg) u iskorištenju 86 %. Karakterizacija dobivenog praha analizom PXRD u skladu je s literaturnim podacima (CSD: SAJNEZ)¹²⁹. Karakterizacija ¹H NMR spektroskopijom odgovara literaturnim podacima.¹²⁸

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz, δ /ppm): 7,17 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,98 (s, 4H).

3.2.2.6. *Sinteza PdCl₂(2,2'-bpy) (K13)*

Spoj PdCl₂(2,2'-bpy) (**K13**) sintetiziran je prema modificiranom literaturnom postupku.¹³⁰ Suspenziji paladijeva(II) klorida (35,5 mg, 0,2 mmol) u 2 mL MeCN-a dodan je 2,2'-bipiridin (2,2'-bpy) (37,5 mg, 0,24 mmol). Reakcijska je smjesa refluksirana 3 sata te je nakon toga ohlađena na sobnu temperaturu i profiltrirana. Praškasti produkt ispran je malom količinom etanola i MeCN-a te osušen. Produkt je izoliran kao smeđežuti prah (53,1 mg) u iskorištenju 80 %. Karakterizacija dobivenog praha analizom PXRD u skladu je s literaturnim podacima (CSD: SOXZUA03), slika D14b.

3.2.2.7. *Sinteza PdCl₂(PPh₃)₂ (K14)*

Spoj PdCl₂(PPh₃)₂ (**K14**) sintetiziran je prema modificiranom literaturnom postupku.¹³¹ U reakcijsku posudicu izrađenu od PMMA-a volumena 14 mL dodani su kalijev tetrakloropaladat(II) (K₂PdCl₄) (50 mg, 0,15 mmol) i PPh₃ (84,3 mg, 0,32 mmol) s jednom kuglicom za mljevenje od cirkonijeva(IV) oksida (ZrO₂, promjer 8 mm, masa 1,6 g). Mehanokemijska reakcija provedena je na vibracijskom mlinu pri 30 Hz u trajanju 1 sat. Reakcijska smjesa sastrugana je iz reakcijske posudice, isprana etil acetatom i prekrizalizirana iz CHCl₃. Produkt je izoliran kao žuti prah (93,4 mg) u iskorištenju od 87 %. Karakterizacija dobivenog praha analizom PXRD u skladu je s literaturnim podacima (CSD: RAVYUI)¹³², slika D14c.

3.2.3. *Optimizacija uvjeta Suzuki-Miyaurove reakcije u čvrstom stanju*

Spoj **1** (1 ekviv., 0,40 mmol), PBA (n ekviv.), baza (2,4 ekviv., 0,96 mmol), paladijev katalizator **K1** (Pd(OAc)₂, n mol %) i dodatak za mljevenje (ako je korišten) prebačeni su u reakcijsku posudicu od 14 mL izrađenu od PMMA-a zajedno s jednom kuglicom od volframova karbida dopiranog niklom (WC(Ni), promjer 6 ili 7 mm, masa 1,7 g ili 3,9 g). Mehanokemijska reakcija provedena je na vibracijskom mlinu pri 30 Hz. Reakcijski uvjeti opisani su u tablici 2. Sirovi produkt sastrugan je iz reakcijske posudice, a iskorištenje je određeno usporedbom intenziteta ¹H NMR signala spojeva **1** i **P1**. Reakcije su praćene Ramanovom spektroskopijom *in situ*.

3.2.4. *Suzuki-Miyaurova reakcija katalizirana spojevima Pd(II) i Pd(0) u čvrstom stanju*

Spoj **1** (1 ekviv., 0,40 mmol), PBA (1,3 ekviv., 0,52 mmol), K₂CO₃ (2,4 ekviv., 0,96 mmol), paladijev katalizator **K1-K17** (prikazani u tablici 3, 5 mol %) i SiO₂ (250 mg) prebačeni su u reakcijsku posudicu od 14 mL izrađenu od PMMA-a zajedno s jednom kuglicom od volframova karbida dopiranog niklom (WC(Ni), promjer 6 mm, masa 1,7 g). Mehanokemijska reakcija provedena je na vibracijskom mlinu pri 30 Hz u trajanju 3 sata. Reakcijski uvjeti opisani su u tablici 3. Sirovi produkt sastrugan je iz reakcijske posudice, a iskorištenje je određeno usporedbom intenziteta ¹H NMR signala spojeva **1** i **P1**. Reakcije su praćene Ramanovom spektroskopijom *in situ*.

3.2.5. *Ex situ* ^1H NMR praćenje Suzuki-Miyaurove reakcije u čvrstom stanju

Spoj **1** (1 ekviv., 0,40 mmol), PBA (1,3 ekviv., 0,52 mmol), K_2CO_3 (2,4 ekviv., 0,96 mmol), paladijev katalizator **K1** ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 5 mol %) i SiO_2 (250 mg) prebačeni su u reakcijsku posudicu od 14 mL izrađenu od PMMA-a zajedno s jednom kuglicom od volframova karbida dopiranog niklom ($\text{WC}(\text{Ni})$, promjer 6 mm, masa 1,7 g). Mehanokemijska reakcija provedena je na vibracijskom mlinu pri 30 Hz u trajanju 3 sata uz uzorkovanje male količine sirove reakcije smjese u određenim vremenskim intervalima. Prikupljeni uzorci su ohlađeni na suhom ledu te je odmah snimljen spektar ^1H NMR. Iskorištenje je određeno usporedbom intenziteta ^1H NMR signala spojeva **1** i **P1**.

3.2.6. *Provedba Suzuki-Miyaurove reakcije u više koraka*

Uvjeti SM reakcije provedene u više koraka opisane su na slici 29 i tablici 4.

Korištene količine spoja **1** (1 ekviv., 0,40 mmol), PBA (1,3 ekviv., 0,52 mmol), K_2CO_3 ili organska baza (2,4 ekviv., 0,96 mmol), paladijev katalizator (5 mol %) i SiO_2 (250 mg) prebačeni su u reakcijsku posudicu od 14 mL izrađenu od PMMA-a zajedno s jednom kuglicom od volframova karbida dopiranog niklom ($\text{WC}(\text{Ni})$, promjer 6 mm, masa 1,7 g). Reakcija je provedena na vibracijskom mlinu pri 30 Hz. U određenim je vremenskim intervalima prekidana te su dodane druge reakcijske komponente. Tijekom prekida uzorkovana je mala količina sirove reakcijske smjese te je svakom uzorku snimljen spektar ^1H NMR, a iskorištenje pojedinog koraka reakcije određeno je usporedbom intenziteta ^1H NMR signala spojeva **1** i **P1**.

3.2.7. *Ispitivanje utjecaja aditiva u Suzuki-Miyaurovoj reakciji u čvrstom stanju*

Spoj **1** (1 ekviv., 0,40 mmol), PBA (1,3 ekviv., 0,52 mmol), K_2CO_3 (2,4 ekviv., 0,96 mmol), paladijev katalizator **K1** ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 5 mol %) i SiO_2 (250 mg) i korišteni dodaci prebačeni su u reakcijsku posudicu od 14 mL izrađenu od PMMA-a zajedno s jednom kuglicom od volframova karbida dopiranog niklom ($\text{WC}(\text{Ni})$, promjer 6 mm, masa 1,7 g). Mehanokemijska reakcija provedena je na vibracijskom mlinu pri 30 Hz u trajanju 3 sata. Reakcijski uvjeti opisani su u tablicama 4 i 5. Sirovi produkt sastrugan je iz reakcijske posudice, a iskorištenje je određeno usporedbom intenziteta ^1H NMR signala spojeva **1** i **P1**. Reakcije su praćene Ramanovom spektroskopijom *in situ*.

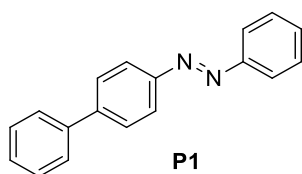
3.2.8. Izolacija paladijevih vrsta nakon Suzuki-Miyaurove reakcije

Izolacija paladijevih vrsta iz reakcijskih smjesa pokušana je koristeći reakcijske smjese reakcija modelnog sustava provedenih s i bez SiO₂. Nakon provedbe SM reakcije, reakcijska smjesa je sastrugana iz reakcijske posudice i prebačena u dvije Falcon epruvete volumena 50 mL. U svaku epruvetu dodano je 15 mL etil acetata te je takva smjesa centrifugirana 5 minuta pri 7000 rpm. Supernatant je zatim odekantiran i postupak je ponovljen. Nakon toga je u obje epruvete dodano 15 mL vode te je dobivena suspenzija ponovno centrifugirana 5 minuta pri 7000 rpm. Supernatant je ponovno odekantiran te je u svaku epruvetu dodano po 2,5 mL dietil etera i heksana. Dobivena suspenzija je centrifugirana 5 minuta pri 7000 rpm te je supernatant odekantiran. Dobivena krutina osušena je na zraku. Iz reakcijske smjese u kojoj nije bilo dodano pomoćno sredstvo za mljevenje dobiveno je 1,64 mg krutine čiji difraktogram odgovara nanočesticama paladija (Pd(0)). Izolirana količina odgovara 77 % moguće količine Pd(0).

3.2.9. Sinteza spojeva **P1-P9** Suzuki-Miyaurovom reakcijom u čvrstom stanju

Spojevi **1-13** (tablica 6, 1 ekviv., 0,40 mmol), PBA (1,3 ekviv., 0,52 mmol), K₂CO₃ (2,4 ekviv., 0,96 mmol), paladijev katalizator **K1** (Pd(OAc)₂, 5 mol %) i SiO₂ (250 mg) prebačeni su u reakcijsku posudicu od 14 mL izrađenu od PMMA-a zajedno s jednom kuglicom od volframova karbida dopiranog niklom (WC(Ni)), promjer 6 mm, masa 1,7 g). Mehanokemijska reakcija provedena je na vibracijskom mlinu pri 30 Hz u trajanju 1 ili 3 sata. Sirovi produkt sastrugan je iz reakcijske posudice, a iskorištenje dobiveno spektroskopijom ¹H NMR određeno je usporedbom intenziteta signala polaznih spojeva **1-13** i pripadajućih produkata **P1-P9**. Za izolaciju produkata sirove reakcijske smjese pročišćene su kolonskom kromatografijom na silikagelu koristeći sustav otapala heksan:etil acetat=19:1 ili heksan:DCM=9:1. Reakcijski uvjeti prikazani su u tablici 6. Reakcije su praćene Ramanovom spektroskopijom *in situ*.

3.2.9.1. Sinteza (E)-1-((1,1'-bifenil)-4-il)-2-fenildiazena (**P1**)

**P1**

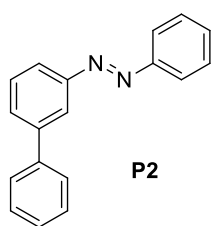
Spoj **P1** sintetiziran je prema navedenom postupku iz spoja **1** (104,5 mg, 0,4 mmol). Nakon 3 sata mljevenja produkt je izoliran kao narančasti prah (83,7 mg) u iskorištenju od 81 % uz karakterizaciju u skladu s literaturnim podacima.¹³³ NMR iskorištenje iznosilo je 84 %.

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz, δ / ppm): 8,03 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,97 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz), 7,77 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,69 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz), 7,55 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 7,49 (m, 3H), 7,41 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz, δ / ppm): 152,8, 151,8, 143,8, 140,2, 131,0, 129,1, 128,9, 127,9, 127,8, 127,2, 123,4, 122,9.

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm^{-1}): 1599, 1488, 1466, 1439, 1406, 1281, 1183, 1142, 997.

3.2.9.2. Sinteza (*E*)-1-((1,1'-bifenil)-3-il)-2-fenildiazena (**P2**)



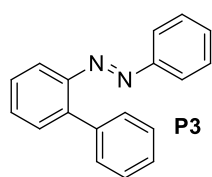
Spoj **P2** sintetiziran je prema navedenom postupku iz spoja **4** (104,5 mg, 0,4 mmol). Nakon 3 sata mljevenja produkt je izoliran kao narančasti prah (84,2 mg) u iskorištenju od 81 % uz karakterizaciju u skladu s literaturnim podacima.¹³⁴ NMR iskorištenje iznosilo je 87 %.

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz, δ / ppm): 8,23 (m, 1H), 8,01 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,96 (d, 1H, $J = 7,9$), 7,77–7,71 (m, 3H), 7,66–7,48 (m, 6H), 7,43 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz, δ / ppm): 153,2, 152,7, 142,3, 140,4, 131,1, 129,6, 129,5, 129,2, 128,9, 127,8, 127,3, 122,9, 121,7.

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm^{-1}): 1593, 1488, 1474, 1442, 1409, 1311, 1280, 1206, 1177, 1157, 1136, 1000.

3.2.9.3. Sinteza (*E*)-1-((1,1'-bifenil)-2-il)-2-fenildiazena (**P3**)

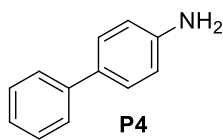


Spoj **P3** sintetiziran je prema navedenom postupku iz spoja **5** (104,5 mg, 0,4 mmol). Nakon 3 sata mljevenja produkt je izoliran kao crvena tekućina (59,7 mg) u iskorištenju od 58 % uz karakterizaciju u skladu s literaturnim podacima.¹³⁵ NMR iskorištenje iznosilo je 62 %.

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz, δ / ppm): 7,84 (d, 2H, $J = 6,9$ Hz), 7,80 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,64–7,62 (m, 1H), 7,59–7,55 (m, 1H), 7,54–7,41 (m, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz, δ / ppm): 152,9, 149,8, 141,2, 138,9, 131,0, 130,9, 130,9, 130,9, 129,1, 128,1, 127,7, 127,3, 123,3, 116,0.

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm^{-1}): 1598, 1472, 1442, 1425, 1378, 1303, 1243, 1180, 1148, 1104, 997.

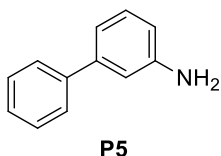
3.2.9.4. *Sinteza [1,1'-bifenil]-4-amina (P4)*

Spoj **P4** sintetiziran je prema navedenom postupku iz 4-bromanilina (spoj **6**, 68,8 mg, 0,4 mmol). Nakon 3 sata mljevenja produkt je izoliran kao bijela krutina (35,4 mg) u iskorištenju od 52 % uz karakterizaciju u skladu s literaturnim podacima.¹³⁶ NMR iskorištenje iznosilo je 55 %.

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz, δ / ppm): 7,56 (d, 2H, $J = 7,4$ Hz), 7,48–7,39 (m, 4H), 7,29 (t, 1H, $J = 7,4$), 6,77 (d, 2H, $J = 8,4$), 3,73 (s, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz, δ / ppm): 145,8, 141,2, 131,6, 128,7, 128,0, 126,4, 126,3, 115,4, 115,3.

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹): 994, 1039, 1194, 1283, 1523, 1601, 1614.

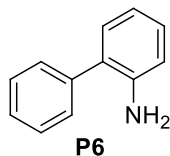
3.2.9.5. *Sinteza [1,1'-bifenil]-3-amina (P5)*

Spoj **P5** sintetiziran je prema navedenom postupku iz 3-bromanilina (spoj **9**, 68,8 mg, 0,4 mmol). Nakon 3 sata mljevenja produkt je izoliran kao bijela krutina (50,9 mg) u iskorištenju od 75 % uz karakterizaciju u skladu s literaturnim podacima.¹³⁶ NMR iskorištenje iznosilo je 78 %.

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz, δ / ppm): 7,51 (d, 2H, $J = 7,1$ Hz), 7,35 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 7,27 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,16 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,94 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 6,83 (m, 1H), 6,60 (m, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz, δ / ppm): 146,8, 142,5, 141,4, 129,7, 128,7, 127,2, 127,2, 117,7, 114,2, 113,9.

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹): 997, 1021, 1226, 1314, 1378, 1499, 1601.

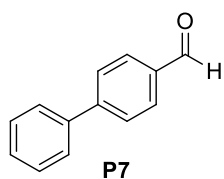
3.2.9.6. *Sinteza [1,1'-bifenil]-2-amina (P6)*

Spoj **P6** sintetiziran je prema navedenom postupku iz 2-bromanilina (spoj **10**, 68,8 mg, 0,4 mmol). Nakon 3 sata mljevenja produkt je izoliran kao bijela krutina (42,4 mg) u iskorištenju od 63 % uz karakterizaciju u skladu s literaturnim podacima.¹³⁶ NMR iskorištenje iznosilo je 66 %.

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz, δ / ppm): 7,50–7,43 (m, 4H), 7,40–7,34 (m, 1H), 7,20–7,14 (m, 2H), 6,85 (t, 1H, $J = 6,6$ Hz), 6,79 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz, δ / ppm): 143,5, 139,6, 130,5, 129,1, 128,8, 128,5, 127,7, 127,7, 127,2, 118,7, 115,6.

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹): 991, 1006, 1027, 1160, 1283, 1499, 1601.

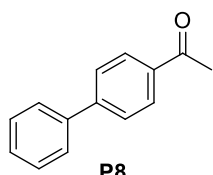
3.2.9.7. *Sinteza [1,1'-bifenil]-4-karbaldehida (P7)***P7**

Spoj **P7** sintetiziran je prema navedenom postupku iz 4-brombenzaldehida (spoj **11**, 79,6 mg, 0,4 mmol). Nakon jedan sat mljevenja produkt je izoliran kao bijela krutina (70,5 mg) u iskorištenju od 97 % uz karakterizaciju u skladu s literaturnim podacima.¹³⁷ NMR iskorištenje iznosilo je 99%.

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz, δ / ppm): 10,06 (s, 1H), 7,95 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,64 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 7,49 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 7,43 (t, 1H, 7,4 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz, δ / ppm): 191,9, 147,2, 139,7, 135,2, 130,3, 129,0, 128,5, 127,7, 127,4.

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹): 1692, 1603, 1286, 1183, 1171, 994.

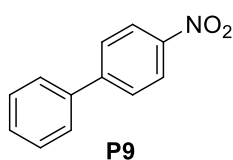
3.2.9.8. *Sinteza 1-([1,1'-bifenil]-4-il)etanona (P8)***P8**

Spoj **P8** sintetiziran je prema navedenom postupku iz 1-(4-bromfenil)etanona (spoj **12**, 74,0 mg, 0,4 mmol). Nakon 1 sata mljevenja produkt je izoliran kao bijela krutina (72,8 mg) u iskorištenju od 93 % uz karakterizaciju u skladu s literaturnim podacima.¹³⁶ NMR iskorištenje iznosilo je 96 %.

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz, δ / ppm): 8,04 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,69 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,48 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 7,40 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 2,64 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz, δ / ppm): 197,8, 145,8, 139,9, 135,9, 129,0, 129,0, 128,2, 127,3, 127,3, 26,7.

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹): 1677, 1598, 1266, 1209, 1081, 997.

3.2.9.9. *Sinteza 4-nitro-1,1'-bifenila (P9)***P9**

Spoj **P9** sintetiziran je prema navedenom postupku iz 1-brom-4-nitrobenzena (spoj **13**, 80,8 mg, 0,4 mmol). Nakon 1 sata mljevenja produkt je izoliran kao bijela krutina (77,8 mg) u iskorištenju od 98 % uz karakterizaciju u skladu s literaturnim podacima.¹³⁷ NMR iskorištenje iznosilo je 99 %.

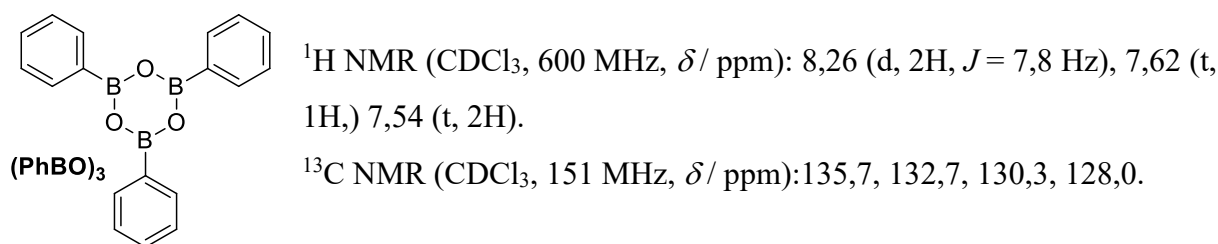
¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz, δ / ppm): 8,30 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,74 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,62 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 7,50 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 7,45 (t, 1H, J = 7,4 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz, δ / ppm): 147,6, 147,1, 138,8, 129,2, 128,9, 127,8, 127,4, 124,1.

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹): 1598, 1342, 1289, 1104, 994.

3.2.10. Sinteza trifenilboroksina ((PhBO)₃)

Spoj (PhBO)₃ sintetiziran je iz fenilboronske kiseline (PBA) u otopini. PBA (1,219 g, 10 mmol) je prebačena u okruglu tikvicu zajedno s 40 mL acetona. Reakcijska smjesa miješana je 6 sati nakon čega je otapalo upareno i produkt osušen pod vakuumom. Produkt je izoliran kao bijela krutina (1,028 g) u iskorištenju od 99 %. Karakterizacija spektroskopijom ¹H NMR i difrakcijskim metodama odgovara literaturnim podacima.^{138, 171}



3.2.11. Sinteza B←N adukata boroksina i amina u čvrstom stanju

B←N adukti trifenilboroksina i amina priređeni su mehanokemijskom reakcijom u različitim množinskim omjerima PBA i amina. Reaktanti su prebačeni u reakcijsku posudicu od 14 mL izrađenu od PMMA-a zajedno s jednom kuglicom od volframova karbida dopiranog niklom (WC(Ni), promjer 6 mm, masa 1,7 g). Mehanokemijska reakcija provedena je na vibracijskom mlinu pri 30 Hz u trajanju 1 sat. Sirovi produkt sastrugan je iz reakcijske posudice te je okarakteriziran primjenom metode PXRD te spektroskopijama IR i ¹H NMR.

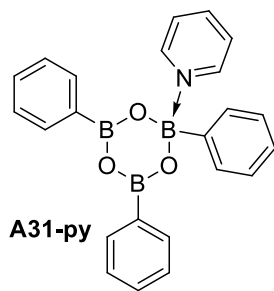
Za adukte A31 provedene su reakcije amina (1 ekviv., 0,5 mmol) i PBA (3 ekviv., 1,5 mmol). Za adukte A32 provedene su reakcije amina (1 ekviv., 1,0 mmol) i PBA (1,5 ekviv., 1,5 mmol). Za adukte A61 provedene su reakcije amina (1 ekviv., 0,5 mmol) i PBA (6 ekviv., 3,0 mmol). Reakcije trifenilboroksina provedene su u množinskom omjeru 1:1 amina i (PhBO)₃ (oba 0,5 mmol) metodama NG i LAG (uz dodatak metanola ili acetona).

Primijenjeni reakcijski uvjeti koji se razlikuju ovisno o ciljanom tipu adukta i određeni sastav dobivene reakcijske smjese prikazani su u tablici 1. Korišteni su amini piridin (py), pirazol (pyz), DMAP, piperidin (pip), heksametilentetramin (hmt), DABCO, i 4,4'-bipiridin (bpy).

Tablica 1. Sinteza B←N adukata trifenilboroksina i amina u čvrstom stanju.

amin	<i>n</i> (PBA/amin)	metoda	produkt
py	3/1	NG	A31-py
	3/1 ^a	NG	A31-py
pyz	3/1	NG	A31-pyz
DMAP	3/1	NG	A31-DMAP
	3/1	LAG-MeOH ^b	A31-DMAP
	3/2	NG	A32-DMAP
	3/2	LAG-MeOH ^c	A32-DMAP
	3/2	LAG-aceton ^c	A32-DMAP
	3/1 ^a	NG	A31-DMAP
	3/1 ^a	LAG-MeOH ^c	A31-DMAP
pip	3/1	NG	A31-pip
	3/2	NG	većinski A31-pip
	3/2	LAG-MeOH ^c	A31-pip
	3/2	LAG-aceton ^c	A31-pip
hmt	3/1	NG	A32-hmt + A61-hmt (30 % : 70 %)
	3/1	LAG-MeOH ^b	A32-hmt + A61-hmt (28 % : 72 %)
	3/1	LAG-aceton ^b	A32-hmt + A61-hmt (34 % : 64 %)
	3/2	NG	A32-hmt
	3/2	LAG-MeOH ^b	A32-hmt
	6/1	NG	A61-hmt
	6/1	LAG-MeOH ^c	A32-hmt
DABCO	3/1	-	A32-DABCO + A61-DABCO
	3/1	LAG-aceton ^c	A32-DABCO + A61-DABCO
	3/2	LAG-aceton ^c	A32-DABCO
	6/1	NG	A61-DABCO
	6/1	LAG-MeOH ^b	A61-DABCO
	6/1	LAG-aceton ^c	A61-DABCO
bpy	1/1	NG	H12-bpy + A31-bpy
	1/1	LAG-MeOH ^{b,c}	H12-bpy + A31-bpy
	1/1	LAG-aceton ^b	H12-bpy + A31-bpy
	1/2	NG	H12-bpy
	1/2	LAG-MeOH ^b	H12-bpy
	1/2	LAG-aceton ^c	H12-bpy
	1/2	LAG-H ₂ O ^b	H12-bpy
	2/1	LAG-aceton ^c	H12-bpy + A31-bpy
	3/1	NG	A31-bpy
	3/1	LAG-MeOH ^b	A31-bpy
	3/1	LAG-aceton ^{b,c}	A31-bpy
	6/1	NG	A31-bpy + neizreagirana PBA
	6/1	LAG-MeOH ^c	većinski A61-bpy
	6/1	LAG-aceton ^c	složena smjesa

^aReakcija s (PhBO)₃ (0,5 mmol), ^bvolumen otapala 15 µL, i ^cvolumen otapala 50 µL.

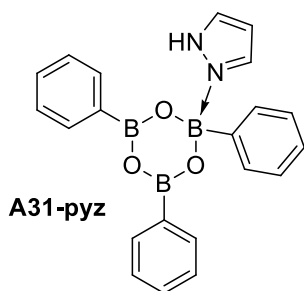
3.2.11.1. Sinteza **A31-py**

Spoj **A31-py** sintetiziran je prema navedenom postupku korištenjem NG metode iz PBA (182,9 mg, 1,5 mmol) i py (39,6 mg, 0,5 mmol). Nakon 1 sat mljevenja produkt je izoliran kao bijela krutina. Usporedba difraktograma praha reakcijske smjese s poznatom strukturom (CSD: WOLVOI)¹³⁹ pokazala je da je reakcija kvantitativna. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.¹⁴⁰

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz, δ /ppm): 9,04 (d, J = 5,2 Hz), 8,10 (m), 7,96–7,92 (t, J = 7,7 Hz), 7,59–7,54 (t, J = 7,4 Hz), 7,46–7,41 (m).

¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz, δ /ppm): 144,1, 140,7, 138,8, 133,7, 129,7, 127,6, 125,5.

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹): 983, 1000, 1021, 1154, 1180, 1209, 1400, 1571, 1601, 1624.

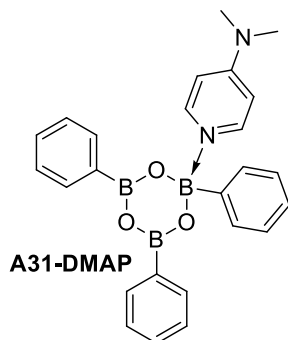
3.2.11.2. Sinteza **A31-pyz**

Spoj **A31-pyz** sintetiziran je prema navedenom postupku korištenjem NG metode iz PBA (182,9 mg, 1,5 mmol) i pyz (34,0 mg, 0,5 mmol). Nakon 1 sat mljevenja produkt je izoliran kao bijela krutina. Usporedba difraktograma praha reakcijske smjese s poznatom strukturom (CSD: ESAJOY)¹⁴¹ pokazala je da je reakcija kvantitativna. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.¹⁴¹

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz, δ /ppm): 8,05 (m), 7,75 (s), 7,72 (d, J = 2,2 Hz), 7,47–7,39 (m), 6,42 (t, J = 2,3 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz, δ /ppm): 137,1, 134,0, 133,1, 130,2, 127,9, 127,7, 106,4.

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹): 773, 985, 997, 1154, 1183, 1305, 1414, 1598.

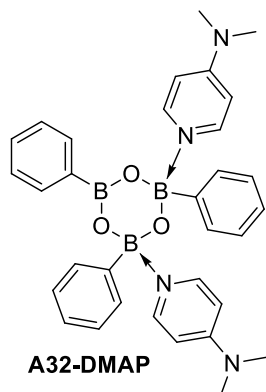
3.2.11.3. Sinteza **A31-DMAP**

Spoj **A31-DMAP** sintetiziran je prema navedenom postupku korištenjem NG metode iz PBA (182,9 mg, 1,5 mmol) i DMAP (61,1 mg, 0,5 mmol). Nakon jedan sat mljevenja produkt je izoliran kao bijela krutina. Usporedba difraktograma praha reakcijske smjese s poznatom strukturom (CSD: NUVDUG)¹⁴² pokazala je da je reakcija kvantitativna. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.¹⁴²

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz, δ / ppm): 8,45 (d, J = 7,4 Hz), 8,09–8,03 (m), 7,43–7,38 (m), 6,48 (d, J = 7,5 Hz), 3,00 (s).

¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz, δ / ppm): 155,7, 143,4, 140,1, 133,8, 129,3, 127,6, 106,5, 39,6.

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹): 764, 949, 979, 1000, 1086, 1177, 1305, 1575, 1601, 1635.

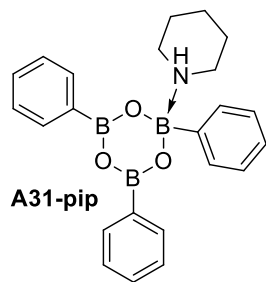
3.2.11.4. Sinteza **A32-DMAP**

Spoj **A32-DMAP** sintetiziran je prema navedenom postupku korištenjem NG metode iz PBA (182,9 mg, 1,5 mmol) i DMAP (122,2 mg, 1,0 mmol). Nakon 1 sat mljevenja produkt je izoliran kao bijela krutina. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.¹⁴³

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz, δ / ppm): 8,05 (m), 7,41–7,37 (m), 6,47 (d, J = 7,0 Hz), 2,98 (s)

¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz, δ / ppm): 154,9, 146,4, 140,0, 133,6, 129,2, 127,4, 106,5, 39,2.

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹): 764, 946, 985, 997, 1027, 1072, 1174, 1217, 1300, 1442, 1569, 1595, 1627.

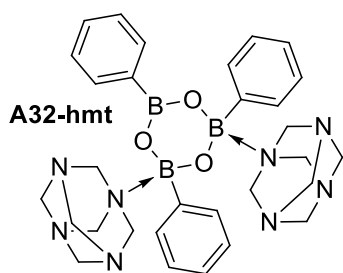
3.2.11.5. Sinteza **A31-pip**

Spoj **A31-pip** sintetiziran je prema navedenom postupku korištenjem NG metode iz PBA (182,9 mg, 1,5 mmol) i pip (42,6 mg, 0,5 mmol). Nakon jedan sat mljevenja produkt je izoliran kao bijela krutina. Usporedba difraktograma praha reakcijske smjese s poznatom strukturom (CSD: TOLVOJ)⁷ pokazala je da je reakcija kvantitativna. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.¹⁴⁴

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz, δ / ppm): 8,03 (m), 7,41–7,39 (m), 4,77 (s), 3,00 (s), 1,96(s), 1,62(s).

¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz, δ / ppm): 134,0, 129,7, 127,5, 45,4, 25,3, 23,1.

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹): 811, 1000, 1033, 1157, 1177, 1291, 1395, 1569, 1600.

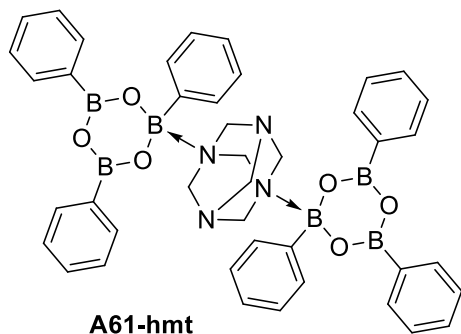
3.2.11.6. Sinteza **A32-hmt**

Spoj **A32-hmt** sintetiziran je prema navedenom postupku korištenjem NG metode iz PBA (182,9 mg, 1,5 mmol) i hmt (140,2 mg, 1,0 mmol). Nakon jedan sat mljevenja produkt je izoliran kao bijela krutina. Usporedba difraktograma praha reakcijske smjese s poznatom strukturom (CSD: HIKKOD)¹⁴⁵ pokazala je da je reakcija kvantitativna. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.¹⁴⁵

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz, δ / ppm): 8,02 (m), 7,41–7,45 (m), 4,64 (s).

¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz, δ / ppm): 137,1, 134,2, 129,8, 127,5, 73,7.

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹): 973, 1000, 1024, 1072, 1314, 1342, 1367, 1574, 1598.

3.2.11.7. Sinteza **A61-hmt**

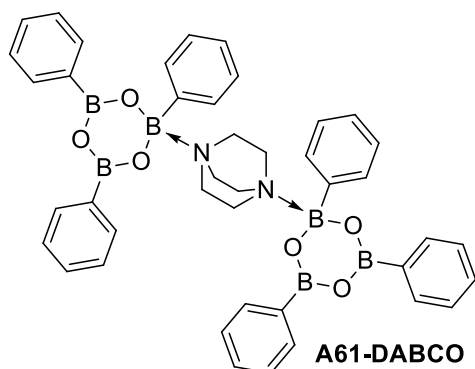
Spoj **A61-hmt** sintetiziran je prema navedenom postupku korištenjem NG metode iz PBA (365,8 mg, 3,0 mmol) i hmt (70,1 mg, 0,5 mmol). Nakon 1 sat mljevenja produkt je izoliran kao bijela krutina. Usporedba difraktograma praha reakcijske smjese s poznatom strukturom (CSD: HIKKUJ)¹⁴⁵ pokazala je da je reakcija kvantitativna. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.¹⁴⁵

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz, δ / ppm): 8,11 (m), 7,53–7,44 (m), 4,58 (s)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz, δ / ppm): 134,8, 131,1, 127,8, 72,4.

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm^{-1}): 979, 1000, 1027, 1157, 1180, 1314, 1345, 1571, 1601.

3.2.11.8. Sinteza **A61-DABCO**



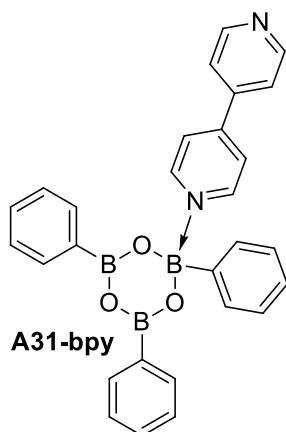
Spoj **A61-DABCO** sintetiziran je prema navedenom postupku korištenjem NG metode iz PBA (365.8 mg, 3,0 mmol) i DABCO (56,1 mg, 0,5 mmol). Nakon 1 sat mljevenja produkt je izoliran kao bijela krutina. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.¹⁴⁶

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz, δ / ppm): 8,02 (m), 7,50–7,36 (m), 3,16 (s)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz, δ / ppm): 136,5, 134,4, 130,1, 127,6, 44,0.

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm^{-1}): 994, 1154, 1177, 1311, 1571, 1601.

3.2.11.9. Sinteza **A31-bpy**

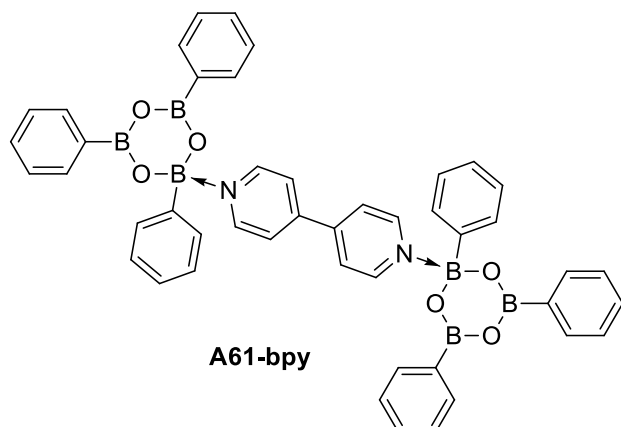


Spoj **A31-bpy** sintetiziran je prema navedenom postupku korištenjem NG metode iz PBA (182,9 mg, 1,5 mmol) i bpy (78,1, mg, 0,5 mmol). Nakon jedan sat mljevenja produkt je izoliran kao bijela krutina. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.¹⁴⁷

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz, δ / ppm): 8,98 (d, J = 6,5 Hz), 8,10 (m), 7,64 (d, J = 6,6 Hz), 7,43–7,40 (m).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz, δ / ppm): 147,4, 146,9, 138,5, 133,6, 129,7, 127,6, 122,5.

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm^{-1}): 1000, 1027, 1084, 1154, 1223, 1294, 1518, 1603, 1630.

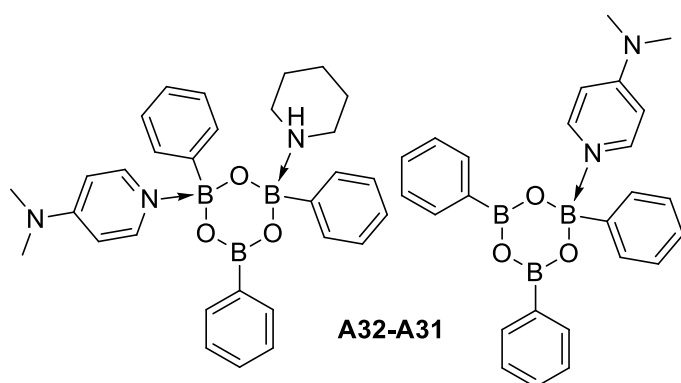
3.2.11.10. Sinteza **A61-bpy**

Spoj **A61-bpy** sintetiziran je prema navedenom postupku korištenjem NG metode iz PBA (365,8 mg, 3,0 mmol) i bpy (78,1 mg, 0,5 mmol). Nakon jedan sat mljevenja produkt je izoliran kao bijela krutina. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.¹⁴⁷

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz, δ / ppm): 9,14 (d, J = 6,6 Hz), 8,13 (m), 7,70 (d, J = 6,6 Hz), 7,47–7,43 (m).

¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz, δ / ppm): 147,9, 145,3, 136,2, 134,2, 130,6, 127,8, 123,6.

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹): 982, 1000, 1051, 1086, 1291, 1523, 1601, 1635.

3.2.11.11. Sinteza **A32-A31**

Spoj **A32-A31** sintetiziran je prema navedenom postupku korištenjem NG metode iz PBA (182,9 mg, 1,5 mmol), DMAP (61,1 mg, 0,5 mmol) i pip (21,3 mg, 0,25 mmol). Nakon 1 sat mljevenja produkt je izoliran kao bijela krutina. Usporedba difraktograma praha reakcijske smjese s određenom

strukturom (CSD: TOLWEA)⁷ pokazala je da je reakcija kvantitativna.

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz, δ / ppm): 8,38 (d, J = 7,1 Hz), 8,06 (m), 7,42–7,39 (m), 6,47 (d, J = 7,3 Hz), 2,98 (s).

¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz, δ / ppm): 155,2, 144,9, 139,7, 133,7, 129,3, 129,2, 127,4, 106,4, 46,2, 39,3, 26,1, 24,0.

Elementna analiza (%): Pronađeno: C, 69,42; H, 6,91; N, 7,85. Izračunano: C, 69,32; H, 6,45; N, 7,35.

3.2.12. Kompeticijski eksperimenti vezanja amina u jednom koraku

Tri različita amina (svakog 0,5 mmol) prebačeni se u reakcijsku posudicu od 14 mL izrađenu od PMMA-a zajedno s jednom kuglicom od volframova karbida dopiranog niklom (WC(Ni), promjer 6 mm, masa 1,7 g). Mehanokemijska reakcija provedena je na vibracijskom mlinu pri 30 Hz u trajanju 1 sat. Sirovi produkt sastrugan je iz reakcijske posudice te je okarakteriziran metodom PXRD te spektroskopijama IR i ^1H NMR.

3.2.13. Kompeticijski eksperimenti vezanja amina u više koraku

U prvom su koraku amin (1 ekviv., 0,5 mmol) i PBA (3 ekviv., 1,5 mmol) prebačeni u reakcijsku posudicu od 14 mL izrađenu od PMMA-a zajedno s jednom kuglicom od volframova karbida dopiranog niklom (WC(Ni), promjer 6 mm, masa 1,7 g). Mehanokemijska reakcija provedena je na vibracijskom mlinu pri 30 Hz u trajanju 1 sat. Sirovi produkt sastrugan je iz reakcijske posudice te je okarakteriziran metodom PXRD i spektroskopijom IR.

U drugom koraku, u reakcijsku je posudicu dodan drugi amin (1 ekviv., 0,5 mmol) te je reakcija provedena pri 30 Hz u trajanju 1 sat. Sirovi produkt sastrugan je iz reakcijske posudice te je okarakteriziran metodom PXRD i spektroskopijom IR.

U trećem koraku, u reakcijsku je posudicu dodan treći amin (1 ekviv., 0,5 mmol) te je reakcija provedena pri 30 Hz u trajanju 1 sat. Sirovi produkt sastrugan je iz reakcijske posudice te je okarakteriziran metodom PXRD i spektroskopijom IR.

3.2.14. Praćenje reakcija aktivacije veze C–H Ramanovom spektroskopijom in situ

Ligandi **L1-L7** (1 ekviv., 0,07 mmol), Pd(OAc)₂ (2,1 ekviv., 0,147 mmol, 33,0 mg) i TsOH (2,1 ekviv., 0,147 mmol, 27,9 mg) i SiO₂ (130 mg) prebačeni su u reakcijsku posudicu od 7 mL izrađenu od PMMA-a zajedno s jednom kuglicom od volframova karbida dopiranog niklom (WC(Ni), promjer 6 mm, masa 1,7 g). Mehanokemijska reakcija provedena je na vibracijskom mlinu pri 30 Hz. Sirovi produkt sastrugan je iz reakcijske posudice te je snimljen spektar ^1H NMR.

Za ispitivanje utjecaja frekvencije mljevenja na reakciju aktivacije veze C–H korištena je reakcija liganda **L1**. Ligand **L1** (1 ekviv., 0,07 mmol, 12,7 mg), Pd(OAc)₂ (2,1 ekviv., 0,147 mmol, 33,0 mg) i TsOH (2,1 ekviv., 0,147 mmol, 27,9 mg) i SiO₂ (130 mg) prebačeni su u reakcijsku posudicu od 7 mL izrađenu od PMMA-a zajedno s jednom kuglicom od volframovog karbida dopiranog niklom (WC(Ni), promjer 6, masa 1,7 g). Mehanokemijska reakcija provedena je na vibracijskom mlinu pri 20, 25 i 30 Hz.

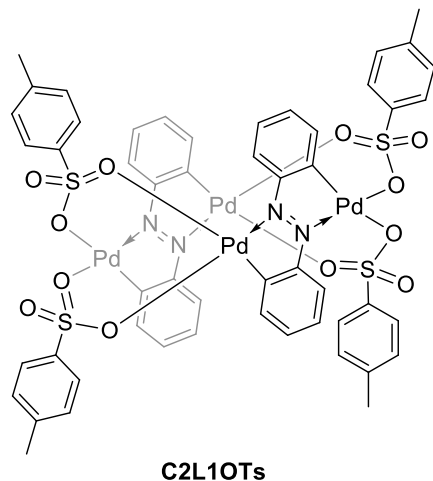
Za ispitivanje utjecaja temperature na reakciju aktivacije veze C–H korištena je reakcija liganda **L1**. Ligand **L1** (1 ekviv., 0,07 mmol, 12,7 mg), Pd(OAc)₂ (2,1 ekviv., 0,147 mmol, 33,0 mg) i TsOH (2,1 ekviv., 0,147 mmol, 27,9 mg) i SiO₂ (130 mg) prebačeni su u reakcijsku posudicu od 7 mL izrađenu od PMMA-a zajedno s jednom kuglicom od volframova karbida dopiranog niklom (WC(Ni), promjer 6, masa 1,7 g). Mehanokemijska reakcija provedena je na vibracijskom mlinu pri 30 Hz i temperaturama 10, 15 i 20 °C.

3.2.15. Sinteza spojeva tipa **C2LnOA**

Ligand **Ln** (1 ekviv., 0,21 mmol), Pd(OAc)₂ (2,1 ekviv., 0,441 mmol, 99,0 mg), Brønstedova kiselina (2,1 ekviv., 0,441 mmol) i adamantan (600 mg) prebačeni su u reakcijsku posudicu od 14 mL izrađenu od PMMA-a zajedno s jednom kuglicom od volframova karbida dopiranog niklom (WC(Ni), promjer 7 mm, masa 3,9 g). Mehanokemijska reakcija provedena je na vibracijskom mlinu pri 30 Hz u trajanju 4 sata. Sirovi produkt sastrugan je iz reakcijske posudice i prebačen u dvije Falcon epruvete volumena 50 mL. U svaku od epruveta dodano je 15 mL heksana i 10 mL acetona te je takva suspenzija centrifugirana 5 minuta pri 7000 rpm. Supernatant je zatim odekantiran i postupak je ponovljen još jednom. Nakon toga u obje epruvete dodano je 5 dietil etera te je dobivena suspenzija ponovno centrifugirana 5 minuta pri 7000 rpm. Supernatant je ponovno odekantiran te je dobiveni praškasti produkt osušen na zraku.

3.2.15.1. Sinteza $[Pd_2(\mu-OTs)_2(C_6H_4N=NC_6H_4)]_2$ (**C2L1OTs**)

Spoj **C2L1OTs** sintetiziran je prema navedenom postupku iz liganda **L1** (38,3 mg, 0,21 mmol) i TsOH (2,1 ekviv., 0,441 mmol, 83,9 mg). Produkt je izoliran kao tamnozeleno krutina (150,7 mg) u iskorištenju od 98 %.

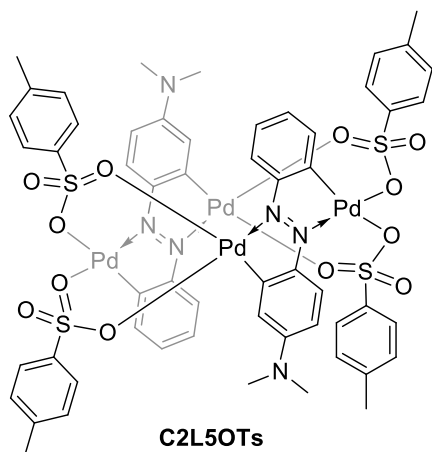


1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz, δ / ppm): 8,50 (d, 2H, J = 9,3 Hz, L1 Ar- H), 7,48 (d, 2H, J = 8,0 Hz, TsOH Ar- H), 7,35–7,42 (m, 4H, L1 Ar- H), 7,30–7,33 (dd, 2H, J = 9,0 Hz L1 Ar- H), 7,11 (d, 2H, J = 7,9 Hz, TsOH Ar- H), 2,29 (s, 3H, TsOH CH_3).

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm^{-1}): 1567, 1303, 1264, 1048.

3.2.15.2. Sinteza $[Pd_2(\mu-OTs)_2((CH_3)_2NC_6H_3N=NC_6H_4)]_2$ (**C2L5OTs**)

Spoj **C2L5OTs** sintetiziran je prema navedenom postupku iz liganda **L5** (47,3 mg, 0,21 mmol) i TsOH (2,1 ekviv., 0,441 mmol, 83,9 mg). Produkt je izoliran kao tamnoljubičasta krutina (150,3 mg) u iskorištenju od 92 %.

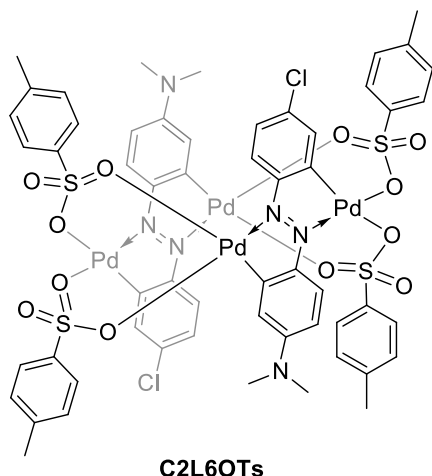


1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz, δ / ppm): 8,18 (d, 1H, J = 9,3 Hz, L5 Ar- H), 7,90 (d, 1H, J = 8,1 Hz, L5 Ar- H), 7,48 (d, 2H, J = 8,0 Hz, TsOH Ar- H), 7,21 (t, 1H, J = 7,5 Hz, L5 Ar- H), 7,11 (d, 2H, J = 7,9 Hz, TsOH Ar- H), 7,09 (s, 1H, L5 Ar- H), 6,98 (t, 1H, J = 7,3 Hz, L5 Ar- H), 6,83 (d, 1H, J = 8,5 Hz, L5 Ar- H), 6,50 (s, 1H, L5 Ar- H), 3,29 (s, 6H, L5 CH_3), 2,29 (s, 3H, TsOH CH_3).

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm^{-1}): 1585, 1563, 1439, 1370, 1294, 1274, 1220, 1051, 1030, 964.

3.2.15.3. *Sinteza* $[Pd_2(\mu-OTs)_2((CH_3)_2NC_6H_3N=NC_6H_3Cl)]_2$ (**C2L6OTs**)

Spoj **C2L6OTs** sintetiziran je prema navedenom postupku iz liganda **L6** (54,5 mg, 0,21 mmol) i TsOH (2,1 ekviv., 0,441 mmol, 83,9 mg). Produkt je izoliran kao tamnoljubičasta krutina (156,3 mg) u iskorištenju od 92 %.

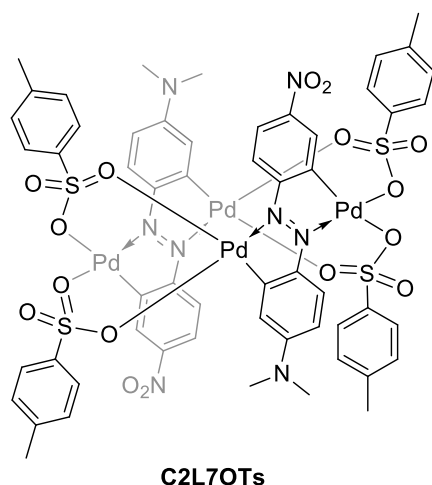


1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz, δ / ppm): 8,14 (d, 1H, J = 9,5 Hz, L6 Ar- H), 7,90 (d, 1H, J = 8,6 Hz, L6 Ar- H), 7,48 (d, 2H, J = 8,1 Hz, TsOH Ar- H), 7,30 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, L6 Ar- H), 7,11 (d, 2H, J = 7,8 Hz, TsOH Ar- H), 7,01 (s, 1H, L6 Ar- H), 6,86 (dd, 1H, J = 9,4 Hz, L6 Ar- H), 6,51 (s, 1H, L6 Ar- H), 3,32 (s, 6H, L6 CH_3), 2,29 (s, 3H, TsOH CH_3).

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm^{-1}): 1588, 1556, 1390, 1295, 1261, 1224, 1137, 968.

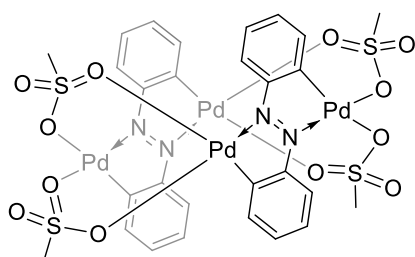
3.2.15.4. *Sinteza* $[Pd_2(\mu-OTs)_2((CH_3)_2NC_6H_3N=NC_6H_3NO_2)]_2$ (**C2L7OTs**)

Spoj **C2L7OTs** sintetiziran je prema navedenom postupku iz liganda **L7** (56,8 mg, 0,21 mmol) i TsOH (2,1 ekviv., 0,441 mmol, 83,9 mg). Produkt je izoliran kao tamnoljubičasta krutina (156,5 mg) u iskorištenju od 90 %.



1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz, δ / ppm): 8,17 (d, 1H, J = 7,3 Hz, L7 Ar- H), 8,05 (s, 1H, L7 Ar- H), 7,92 (d, 1H, J = 7,0 Hz, L7 Ar- H), 7,72 (s, 1H, L7 Ar- H), 7,48 (d, 2H, J = 8,0 Hz, TsOH Ar- H), 7,11 (d, 2H, J = 7,9 Hz, TsOH Ar- H), 6,99 (s, 1H, L7 Ar- H), 6,98 (t, 1H, J = 7,3 Hz, L7 Ar- H), 6,56 (s, 1H, L7 Ar- H), 3,33 (s, 6H, L7 CH_3), 2,29 (s, 3H, TsOH CH_3).

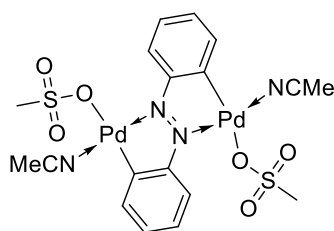
Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm^{-1}): 1587, 1563, 1439, 1403, 1367, 1288, 1249, 1197, 1133, 1110, 967.

3.2.15.5. Sinteza $[Pd_2(\mu-OMs)_2(C_6H_4N=NC_6H_4)]_2$ (**C2L1OMs**)**C2L1OMs**

Spoj **C2L1OMs** sintetiziran je prema navedenom postupku iz liganda **L1** (38,0 mg, 0,21 mmol) i MsOH (2,1 ekviv., 0,441 mmol, 28,6 μ L). Produkt je izoliran kao tamnozeleno krutina (115,6 mg) u iskorištenju od 94 %.

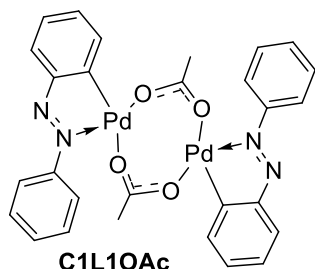
1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz, δ / ppm): 8,56 (d, 2H, J = 7,7 Hz, L1 Ar- H), 7,44–7,40 (t, 2H, L1 Ar- H), 7,39–7,33 (m, 4H, L1, Ar- H), 2,41 (s, 3H, MsOH CH_3).

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm^{-1}): 1567, 1303, 1264, 1048.

3.2.15.6. Sinteza $[Pd_2(OMs)(C_6H_4N=NC_6H_4)(MeCN)]_2$ (**C2L1OMsMeCN**)**C2L1OMsMeCN**

Spoj **C2L1OMsMeCN** dobiven je prekrizacijom spoja **C2L1OMs** (10 mg) iz MeCN-a te je dobiveno nekoliko narančastih kristala (m = 6,2 mg).

1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz, δ / ppm): 8,54 (d, 1H, J = 7,6 Hz, L1 Ar- H), 7,45–7,41 (t, 2H, L1 Ar- H), 7,39–7,33 (m, 4H, L1 Ar- H), 2,35 (s, 3H, MsOH CH_3), 2,07 (s, 3H, MeCN CH_3).

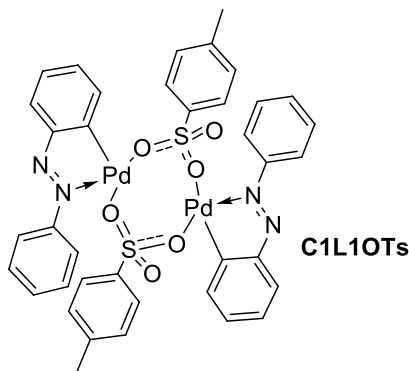
3.2.16. Sinteza spoja $[Pd(\mu-OAc)(C_6H_5N=NC_6H_4)]_2$ (**C1L1OAc**)**C1L1OAc**

Spoj **C1L1OAc** sintetiziran je prema modificiranom literaturnom postupku.³⁵ Ligand **L1** (45,0 mg, 0,247 mmol) i $Pd(OAc)_2$ (58,2 mg, 0,26 mmol) pomiješani su u tarioniku te je reakcijska smjesa prebačena u zatvorenu reakcijsku posudu od 120 mL s DMF-om (10 mL). Nakon tjedan dana, smeđa krutina izvađena je iz reakcijske posude i isprana malom količinom kloroforma i osušena osušen pod vakuumom. Spoj **C1L1OAc** izoliran je kao smeđi prah (80,7 mg) u iskorištenju od 92 %. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.³⁵

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, δ /ppm): 7,71 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, L1 Ar- H), 7,41-7,28 (m, 6H, L1 Ar- H), 7,24 (t, 4H, L1 Ar- H), 7,13 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, L1 Ar- H), 6,80 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, L1 Ar- H), 6,49 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H, L1 Ar- H), 2,06 (s, 6H, OAc CH_3). Sporedni izomer: 7,55 (d, 2H, L1 Ar- H), 7,50 (d, 4H, L1 Ar- H), 7,19 (t, 4H, L1 Ar- H), 6,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, L1 Ar- H), 6,72 (t, 2H), 2,34 (s, 3H, OAc CH_3), 1,80 (s, 3H, OAc CH_3).

3.2.17. Sinteza spoja $[\text{Pd}(\mu\text{-OTs})(\text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{NC}_6\text{H}_4)]_2$ (C1L1OTs)

Spoj **C1L1OTs** sintetiziran je prema literaturnom postupku.¹⁰ Ligand **L1** (150,3 mg, 0,825 mmol) i $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (140,3 mg, 0,625 mmol) otopljeni su u DCM-u (3 mL). Reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi 10 minuta te je u nju dodana otopina TsOH (133,2 mg, 0,7 mmol) u DCM-u (3 mL). Nakon sat vremena miješanja pri sobnoj temperaturi reakcijska smjesa je profiltrirana kroz tanki sloj celita i isprana DCM-om. Matičnica je prikupljena te uparena. U reakcijsku tikvicu dodan je heksan (10 mL) te je ljepljivi produkt sonificiran nekoliko minuta pri čemu je došlo do taloženja produkta. Sirovi produkt profiltriran je uz vakuum, ispran heksanom i osušen uz vakuum. Produkt je izoliran kao smeđa krutina (154,5 mg) u iskorištenju od 54 %. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.¹⁰



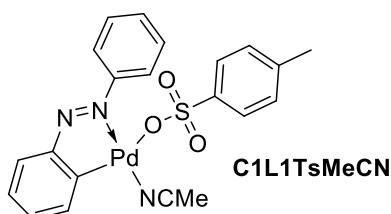
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz, δ /ppm): 8,05 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz, L1 Ar- H), 7,83–7,75 (m, 2H, L1 Ar- H), 7,66–7,58 (m, 3H, L1 Ar- H), 7,46 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz TsOH Ar- H), 7,44–7,30 (m, 3H, L1 Ar- H), 7,10 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz TsOH Ar- H), 2,29 (s, 3H, TsOH CH_3).

Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm^{-1}): 1594, 1567, 1393, 1203, 1167, 994.

3.2.18. Sinteza spoja $[\text{Pd}(\text{OTs})(\text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{NC}_6\text{H}_4)(\text{MeCN})]$ (C1L1OTsMeCN)

Spoj **C1L1OTsMeCN** sintetiziran je prema literaturnom postupku.¹⁰ Ligand **L1** (150,3 mg, 0,825 mmol) i $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (140,3 mg, 0,625 mmol) otopljeni su u DCM-u (3 mL). Reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi 10 minuta te je u nju dodana otopina TsOH (133,2 mg, 0,7 mmol) u DCM-u (3 mL). Nakon sat vremena miješanja pri sobnoj temperaturi reakcijska smjesa je profiltrirana kroz tanki sloj celita i isprana DCM-om. Matičnica je prikupljena te uparena. Dobiveni sirovi produkt otopljen je u MeCN-u (1,25 mL) te je u otopinu

dodan heksan (5 mL) i dietil eter (5 mL) pri čemu je došlo do taloženja produkta. Produkt je profiltriran uz vakuum, ispran heksanom i osušen uz blagi vakuum. Produkt je izoliran kao narančasta krutina (254,3 mg) u iskorištenju od 81 %. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.¹⁰



¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ / ppm): 8,05 (d, 1H, J = 6,9 Hz, L1 Ar-*H*), 7,83–7,75 (m, 2H, L1 Ar-*H*), 7,66–7,58 (m, 3H, L1 Ar-*H*), 7,46 (d, 2H, J = 7,6 Hz TsOH Ar-*H*), 7,44–7,30 (m, 3H, L1 Ar-*H*), 7,10 (d, 2H, J = 7,4 Hz TsOH Ar-*H*), 2,29 (s, 3H, TsOH CH₃), 2,08 (s, 3H, MeCN CH₃).

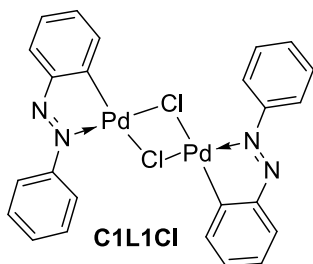
Raman (785 nm, $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹): 1594, 1567, 1393, 1203, 1167, 994.

3.2.19. Sinteza spojeva tipa **C1LnCl**

Spojevi tipa **C1LnCl** priređeni su modifikacijom literaturnog postupka.¹⁷² Ligand **Ln** (1,05 ekviv., 0,35 mmol), Na₂PdCl₄ (1 ekviv., 0,33 mmol, 98,1 mg) otopljeni su u 30 mL metanola te je reakcijska smjesa miješana pri sobnoj temperaturi 6 sati. Produkt je profiltriran uz vakuum, ispran malim količinama heksana, metanola i kloroforma te osušen uz vakuum.

3.2.19.1. Sinteza [Pd(μ -Cl)(C₆H₅N=NC₆H₄)]₂ (**C1L1Cl**)

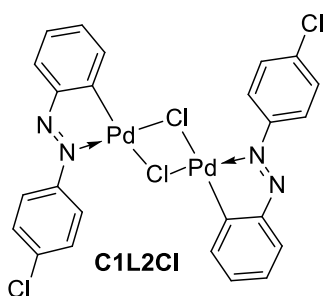
Spoj **C1L1Cl** sintetiziran je prema navedenom postupku iz liganda **L1** (63,7 mg, 0,35 mmol). Produkt je izoliran kao narančasta krutina (64,3 mg) u iskorištenju od 57 %. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.¹⁷²



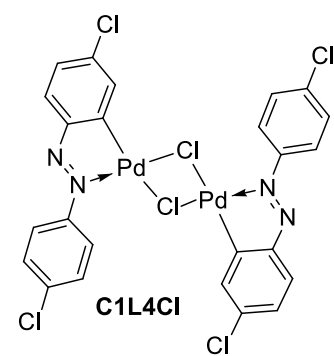
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz, δ / ppm): 7,96 (d, 1H, J = 6,9 Hz, L1 Ar-*H*), 7,83–7,70 (m, 3H, L1 Ar-*H*), 7,60–7,50 (m, 3H, L1 Ar-*H*), 7,33–7,19 (m, 2H, L1 Ar-*H*).

3.2.19.2. Sinteza $[Pd(\mu-Cl)(ClC_6H_4N=NC_6H_4)]_2$ (**C1L2Cl**)

Spoj **C1L2Cl** sintetiziran je prema navedenom postupku iz liganda **L2** (75,8 mg, 0,35 mmol). Produkt je izoliran kao narančasta krutina (74,1 mg) u iskorištenju od 59 % kao smjesa α - i β -izomera (približno 1:3). Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.¹⁷²

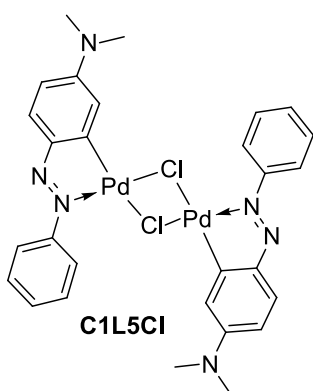


1H NMR (α - izomer, DMSO- d_6 , 300 MHz, δ / ppm): 7,97 (d, 1H, L2 Ar-H), 7,85 (d, 2H, J = 8,8 Hz, L2 Ar-H), 7,74 (d, 1H, J = 7,0 Hz, L2 Ar-H), 7,62 (d, 2H, J = 8,8 Hz, L2 Ar-H), 7,34–7,20 (m, 2H, L2 Ar-H).

3.2.19.3. Sinteza $[Pd(\mu-Cl)(ClC_6H_4N=NC_6H_3Cl)]_2$ (**C1L4Cl**)

Spoj **C1L4Cl** sintetiziran je prema navedenom postupku iz liganda **L4** (87,9 mg, 0,35 mmol). Produkt je izoliran kao narančasta krutina (71,3 mg) u iskorištenju od 52 %.

1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz, δ / ppm): 8,00 (d, 1H, J = 7,8 Hz, L4 Ar-H), 7,85 (d, 2H, J = 8,6 Hz, L4 Ar-H), 7,68 (s, 1H, L4 Ar-H), 7,62 (d, 2H, J = 8,7 Hz, L4 Ar-H), 7,39 (d, 1H, J = 8,1 Hz).

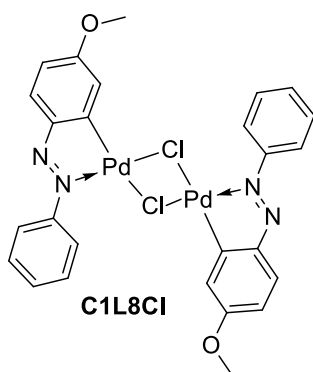
3.2.19.4. Sinteza $[Pd(\mu-Cl)((CH_3)_2NC_6H_3N=NC_6H_5)]_2$ (**C1L5Cl**)

Spoj **C1L5Cl** sintetiziran je prema navedenom postupku iz liganda **L5** (78,9 mg, 0,35 mmol). Produkt je izoliran kao narančasta krutina (62,0 mg) u iskorištenju od 48 %.

1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz, δ / ppm): 7,99–7,01 (m, 7H), 6,58 (m, 1H).

3.2.19.5. Sinteza $[Pd(\mu-Cl)(CH_3OC_6H_3N=NC_6H_5)]_2$ (**C1L8Cl**)

Spoj **C1L8Cl** sintetiziran je prema navedenom postupku iz liganda **L8** (74,3 mg, 0,35 mmol). Produkt je izoliran kao narančasta krutina (81,5 mg) u iskorištenju od 66 % kao smjesa α - i β -izomera (približno 1,2:1). Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.¹⁷²



1H NMR (α -izomer, DMSO- d_6 , 300 MHz, δ / ppm): 7,85 (d, 2H, J = 8,9 Hz, L8 Ar- H), 7,54–7,45 (m, 2H, L8 Ar- H), 7,26 (t, 1H, L8 Ar- H), 7,17 (t, 1H, L8 Ar- H), 7,08 (d, 2H, J = 9,0 Hz, L8 Ar- H), 3,85 (s, 3H, L8 OCH $_3$).

3.2.20. Suzuki-Miyaurova reakcija katalizirana paladocikličkim spojevima

Spoj **1** (1 ekviv., 0,40 mmol), PBA (1,3 ekviv., 0.52 mmol), K_2CO_3 (2,4 ekviv., 0,96 mmol), paladijev katalizator (5 mol % za monomerne katalizatore tipa **C1**, 2,5 mol % za dimerne katalizatore tipa **C1**, 1,25 mol % za dimerne katalizatore tipa **C2**) i SiO_2 (250 mg) prebačeni su u reakcijsku posudicu od 14 mL izrađenu od PMMA-a zajedno s jednom kuglicom od volframova karbida dopiranog niklom (WC(Ni), promjer 6 mm, masa 1,7 g). Mehanokemijska reakcija provedena je na vibracijskom mlinu pri 30 Hz u trajanju 3 sata. Reakcijski uvjeti opisani su u tablicama 7-11. Sirovi produkt sastrugan je iz reakcijske posudice, a iskorištenje je određeno usporedbom intenziteta signala spojeva **1** i **P1**. Reakcije su praćene Ramanovom spektroskopijom *in situ*.

3.2.21. Sonogashirina reakcija u čvrstom stanju

Spoj **2** (1 ekviv., 0,40 mmol), fenilaceten (1,25 ekviv., 0.5 mmol), DABCO (1,25 equiv., 0,5 mmol), paladijev katalizator **K1** ili **C1L1OTsMeCN** (5 mol%) ili **C2L1OTs** (1,25 mol%) i Al_2O_3 (250 mg) prebačeni su u 14 mL reakcijsku posudicu od izrađenu od PMMA zajedno s jednom kuglicom od volframovog karbida dopiranog niklom (WC(Ni), promjera 7 mm, mase 3,9 g). Mehanokemijska reakcija provedena je na vibracijskom mlinu pri frekvenciji od 30 Hz u trajanju od 1 sata. Reakcijski uvjeti opisani su u tablici 12. Sirovi produkt sastrugan je iz reakcijske posudice, a iskorištenje je određeno usporedbom intenziteta 1H NMR signala spojeva **2** i **P10**. Reakcije su praćene Ramanovom spektroskopijom *in situ*.

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Uvod

Iako je Suzuki-Miyaurova (SM) reakcija jedna od najistraživanijih reakcija unakrsnog spajanja provedenih u čvrstom stanju,^{89–100,103–105,148} ispitivanja utjecaja parametara mljevenja, prisustva različitih aditiva te katalitički potencijal različitih vrsta paladijevih spojeva nisu detaljno ispitani. Praćenjem mehanokemijskih reakcija Ramanovom spektroskopijom *in situ* u realnom vremenu dobiven je direktan uvid u napredak reakcija u čvrstom stanju te je omogućena detaljna usporedba tijeka provedenih reakcija.

U prvom dijelu prikazat će se rezultati dobiveni korištenjem različitih koordinacijskih spojeva Pd(0) i Pd(II) kao katalizatora SM reakcije. Također, opisat će se utjecaj dodatka različitih vrsta aditiva i baza te strukture supstrata na uspješnost mehanokemijske SM reakcije.

Na temelju dobivenih rezultata proučavanja SM reakcije pristupilo se ispitivanju reaktivnosti fenilboronske kiseline u prisustvu organskih baza kako bi se dodatno objasnili rezultati dobiveni u prvom dijelu istraživanja te ispitala mogućnost provedbe reakcija boronskih kiselina u čvrstom stanju u prisustvu amina.

U trećem poglavlju prezentirano je ispitivanje sinteze paladiranih derivata azobenzena u čvrstom stanju aktivacijom veze ugljik-vodik (C–H). Osim opisa pripreme paladiranih spojeva, detaljno su ispitani parametri mehanokemijske reakcije te utjecaj različitih Brønstedovih kiselina i supstituenata na ligandu na tijek i brzinu reakcije. Na temelju dobivenih rezultata pretpostavljeni su ključni čimbenici koji pospješuju aktivaciju veze C–H.

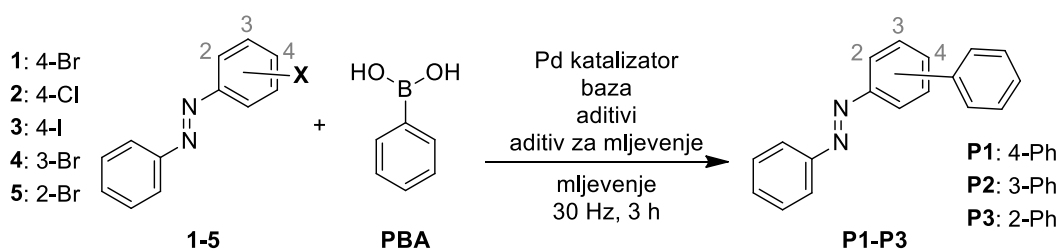
U posljednjem poglavlju prikazano je ispitivanje primjenjivosti paladiranih spojeva azobenzena kao katalizatora mehanokemijskih reakcija unakrsnog spajanja. U tu je svrhu korištena modelna SM reakcija u čvrstom stanju koja je detaljno istražena u prvom poglavlju čime je omogućena usporedba efikasnosti paladiranih spojeva azobenzena s koordinacijskim spojevima Pd(II) i Pd(0). Također, ispitan je odnos strukture korištenih paladiranih katalizatora i njihove katalitičke aktivnosti u modelnoj SM reakciji. Osim u SM reakciji, odabrani paladirani spojevi testirani su kao katalizatori Sonogashirine, Mizoroki-Heckove i Buchwald-Hartwigove reakcije.

4.2. Suzuki-Miyaurova reakcija katalizirana spojevima Pd(II) i Pd(0)

Tijekom istraživanja mehanokemijske SM reakcije proučavan je utjecaj različitih reakcijskih uvjeta (odabir baze, omjer reaktanata, količina i vrsta katalizatora, vrsta i količina aditiva) na brzinu i iskorištenje željene reakcije unakrsnog spajanja. Istraživanje opisano u ovom poglavlju predstavlja prvo detaljno ispitivanje različitih reakcijskih parametara i uvjeta SM reakcije u čvrstom stanju s naglaskom na praćenje reakcija u istim uvjetima i realnom vremenu Ramanovom spektroskopijom *in situ*. Također, saznanja dobivena korištenjem različitih aditiva i katalizatora iskorištena su pri dizajnu paladiranih spojeva azobenzena koji su kasnije ispitani kao katalizatori modelne SM reakcije.

4.2.1. Odabir i optimizacija modelnog reakcijskog sustava

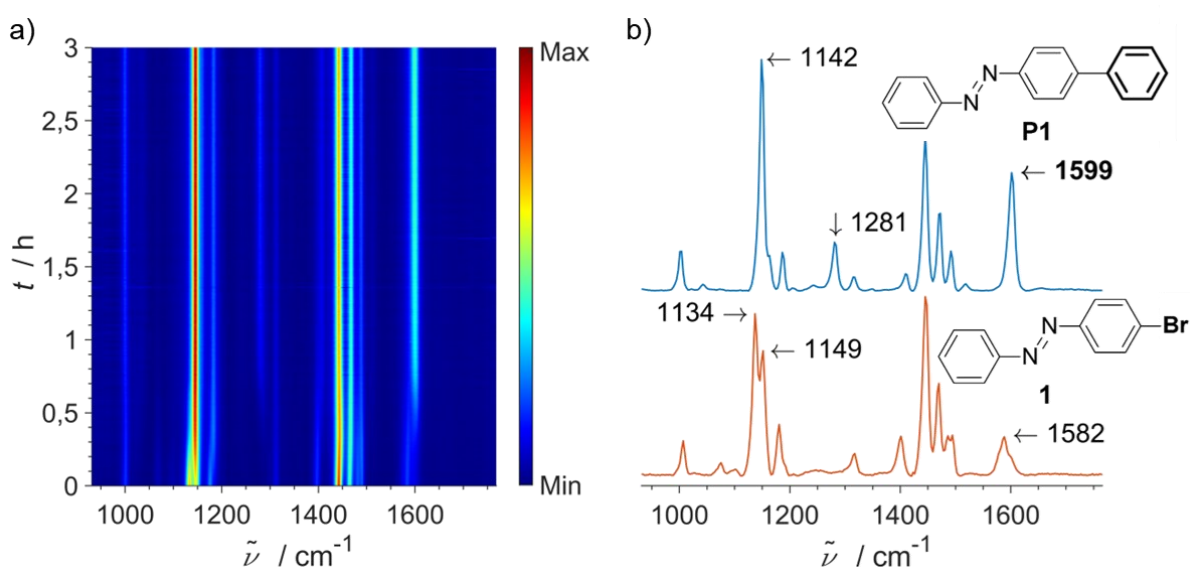
Praćenje mehanokemijskih reakcija unakrsnog spajanja kataliziranih paladijevim spojevima Ramanovom spektroskopijom *in situ* u svrhu kvalitetne analize dinamike pretvorbe supstrata u produkt traži supstrat (i/ili produkt) koji daje intenzivni Ramanov spektar kako bi se doprinos ostalih vrsta u prikupljenom eksperimentalnom spektru što više smanjio (slika 20).^{83,86} Time se omogućuje precizno praćenje napretka reakcije bez obzira na spektralna svojstva korištenih katalizatora ili aditiva. Uzimajući u obzir da derivati azobenzena daju snažne Ramanove vrpce^{114,119}, na početku se, u skladu s navedenim, tražio pogodni halogenom supstituirani azobenzen koji bi poslužio kao modelni supstrat analizom utjecaja vrste halogenog supstituenta i položaja supstitucije na kvalitetu podataka dobivenih praćenjem *in situ*. U svim su reakcijama korišteni fenilboronska kiselina (PBA) kao reagens za spajanje te katalizator paladijev(II) acetat (**K1**).



Slika 20. Shema optimizacije uvjeta mehanokemijske SM reakcije supstrata **1-5** i fenilboronske kiseline (PBA) uz **K1**.

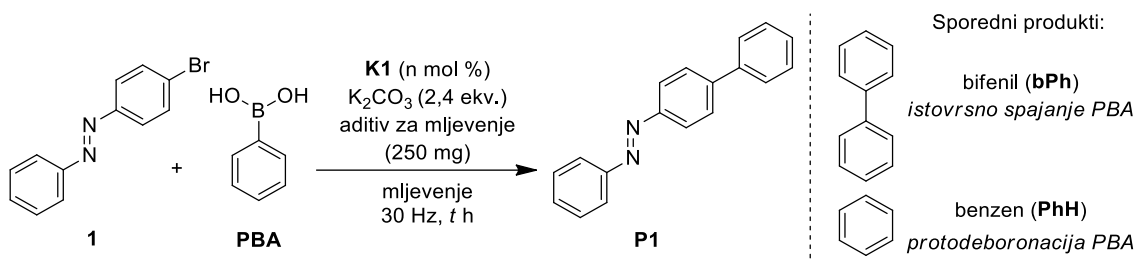
Rezultati optimizacije pokazali su kako se korištenjem bromiranih supstrata (**1**, **4** i **5**) postižu najviša iskorištenja, dok korištenje kloriranih supstrata nije dovelo do željene reakcije. Također, najveće spektralne promjene prilikom praćenja reakcija *in situ* Ramanom spektroskopijom primijećene su u reakcijama supstrata **1** (slika 21) te je stoga on odabran kao supstrat za daljnja ispitivanja.

Prilikom SM reakcije nastaje nova veza C–C u produktu **P1** što dovodi do više promjena u Ramanovim spektrima *in situ* kao što su pojava vrpce slabog intenziteta pri 1281 cm^{-1} uz promjenu u položaju vrpce koja odgovara istezanju dvostruke veze C=C fenilnih prstenova pri 1582 cm^{-1} u supstratu **1**, odnosno 1599 cm^{-1} u produktu **P1**. Intenzivne vrpce oko 1450 cm^{-1} koje odgovaraju istezanju dvostruke veze N=N ne mijenjaju se značajno tijekom reakcije te je stoga pojava vrpce pri 1599 cm^{-1} iskorištena za konstruiranje reakcijskih profila SM reakcije. Rezultati praćenja SM reakcije azobenzenskih supstrata **2-5** Ramanovom spektroskopijom *in situ* prikazani su na slikama D2 i D3.



Slika 21. a) 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* reakcije **1** (0,4 mmol), PBA (0,52 mmol), **K1** (5 mol %, 0,02 mmol) i K_2CO_3 (0,96 mmol) uz SiO_2 (250 mg), b) Ramanovi spektri supstrata **1** i produkta **P1** prikupljeni *ex situ* s označenim karakterističnim vrpcoma.

Provedba reakcija bez pomoćnog sredstva za mljevenje rezultirala je reakcijskom smjesom nepovoljne reologije za praćenje Ramanovom spektroskopijom *in situ* te su stoga testirana različita pomoćna sredstva za mljevenje kako bi se osigurala homogenost reakcijske smjese (Tablica 2, unosi 1-8). Reakcija bez **K1** i/ili K_2CO_3 rezultirala je izolacijom neizreagirano supstrata **1**, dok je u reakciji bez SM supstrata PBA kvantitativno reagirala u bifenil (**bPh**).

Tablica 2. Optimizacija uvjeta mehanokemijske SM reakcije supstrata **1** katalizirane Pd(OAc)₂ (**K1**).^a

unos	<i>n</i> (K1) / mol %	Aditiv za mljevenje	<i>t</i> / h	$\eta(\mathbf{P1})$ / % ^b	$\eta(\mathbf{bPh})$ / % ^c	$\eta(\mathbf{PhH})$ / % ^c
1	5	-	3	82	31	n.u.
2	5	K ₂ CO ₃ ^d	3	75	40	n.u.
3	5	KCl	3	94	35	n.u.
4	5	KBr	3	97	28	n.u.
5	5	TBAB	3	41	15	n.u.
6	5	Adamantan	3	70	38	4
7	5	Al ₂ O ₃	3	39	28	4
8	5	SiO ₂	3	84 (81 ^e , 77 ^f)	34 (32 ^e , 11 ^f)	n.u. (n.u. ^f)
9	5	SiO ₂	1	44 (84 ^g)	20 (34 ^g)	n.u. (n.u. ^g)
10	5	SiO ₂	2	74	25	n.u.
11	5	SiO ₂	2,5	79	25	n.u.
12	5	SiO ₂	4	81	40	n.u.
13	2,5	SiO ₂	3	90	34	n.u.
14	10	SiO ₂	3	77	50	n.u.
15	25	SiO ₂	3	60	63	n.u.
16	50	SiO ₂	3	38	75	n.u.

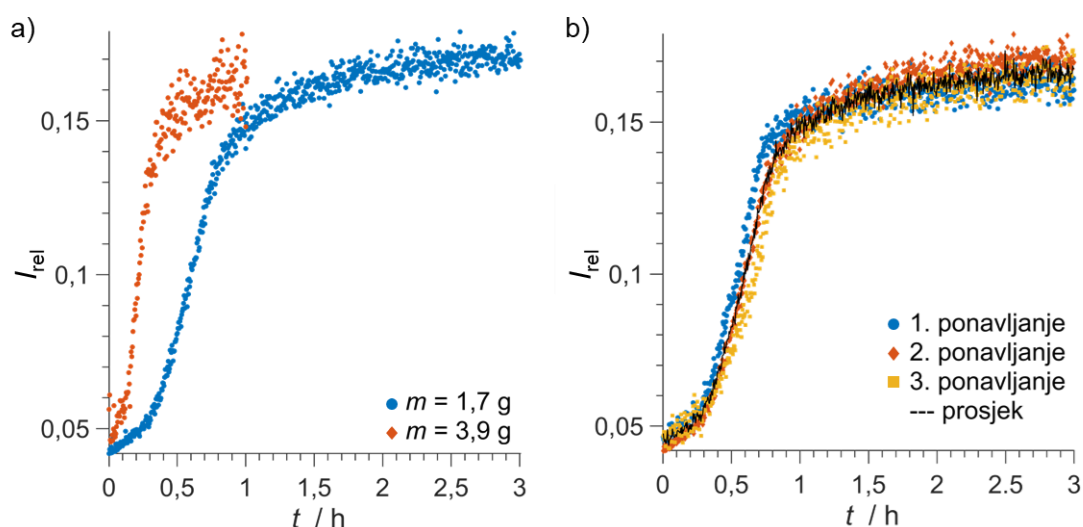
^aReakcijski uvjeti: 30 Hz, 3 sata, 14 mL PMMA posudica, WC(Ni) kuglica (*d* = 6 mm, *m* = 1,7 g), **1** (104,5 mg, 0,40 mmol), PBA (63,4 mg, 0,52 mmol), **K1** (n mol %), K₂CO₃ (132,7 mg, 0,96 mmol), aditiv za mljevenje (250 mg). ^bNMR iskorištenje s obzirom na **1**. ^cNMR iskorištenje s obzirom na PBA. ^dK₂CO₃ (1,0 g, 7,24 mmol). ^eIskorištenje nakon izolacije produkta. ^fPBA (48,8 mg, 0,40 mmol). ^gWC(Ni) kuglica (*d* = 7 mm, *m* = 3,9 g). (n.u. - nije uočeno).

Iako je provedba reakcija uz KCl i KBr kao pomoćna sredstva za mljevenje dovela do gotovo kvantitativne transformacije supstrata **1** u produkt **P1** ($\eta = 97\%$ odnosno $\eta = 94\%$, unosi 3 odnosno 4 u tablici 2) reakcijska smjesa nije bila povoljne reologije za praćenje *in situ*. Korištenjem adamantana i Al_2O_3 kao pomoćnih sredstava dobivena su niža iskorištenja reakcija uz lošu kvalitetu podataka. Uz TBAB, koji se često koristi kao stabilizator Pd(0) u otopini,¹⁴⁹ iskorištenje je reakcije bilo značajno manje ($\eta = 41\%$). Na slici D1 prikazane su reakcijske smjese nepovoljne reologije dobivene korištenjem različitih sredstava za mljevenje. Dodatkom SiO_2 dobivena je najbolja kvaliteta podataka praćenja *in situ* i zadovoljavajuće iskorištenje reakcije ($\eta = 84\%$) te je stoga SiO_2 odabran kao pomoćno sredstvo za mljevenje za buduće reakcije.

Daljnja optimizacija reakcijskih uvjeta sastojala se od odabira pogodnog vremena mljevenja i vrste kuglice za mljevenje kojom je omogućena dovoljna rezolucija između spektara. Reakcije provedene u kraćem vremenskom trajanju (tablica 2 unosi 9-11) pokazale su da vrijeme trajanja mljevenja od 3 sata rezultira najvećim iskorištenjem reakcije, dok produljenje trajanja reakcije na 4 sata ne doprinosi daljnjem povećanju iskorištenja. Iskorištenja i reakcijski profili dobiveni praćenjem reakcije *in situ* i spektroskopijom ^1H NMR reakcije uz WC(Ni) kuglicu mase 3,9 g u trajanju od 1 sat i one provedene u trajanju od 3 sata uz WC(Ni) kuglicu mase 1,7 g su usporedivi (slika 22a, tablica 2, unos 9). Time je pokazano da se reakcija može izvesti u znatno kraćem vremenu ako se koristi veća kuglica za mljevenje. Unatoč tome, u cilju osiguranja što bolje rezolucije dobivenih reakcijskih profila za različite planirane reakcijske uvjete, za modelnu je reakciju odabrana ona u trajanju od 3 sata uz kuglicu od 1,7 g.

Povećanje količine katalizatora (tablica 2, unosi 13-16) rezultiralo je smanjenjem iskorištenja reakcije, dok je smanjenje količine katalizatora na 2,5 mol % dovelo do povećanja iskorištenja na 90 %. Nažalost, povećanje količine katalizatora nije dovelo do uočavanja međuprodukata tijekom praćenja reakcije *in situ*. Količina paladijevog katalizatora od 5 mol % odabrana je za daljnja ispitivanja kako bi se uz mali utrošak paladijevih katalizatora omogućilo što veće povećanje iskorištenja reakcije prilikom korištenja različitih katalizatora i aditiva.

Nadalje, kako bi se utvrdila reproducibilnost reakcije modelnog sustava te podataka dobivenih praćenjem reakcije *in situ*, reakcija je periodički ponavljana tijekom cijelog trajanja istraživanja. Podaci dobiveni ^1H NMR spektroskopijom pokazali su kako su iskorištenja reakcija u skladu te kako se podaci dobiveni praćenjem reakcija Ramanovom spektroskopijom *in situ* mogu koristiti za analizu tijeka reakcije u čvrstom stanju (slika 22b).

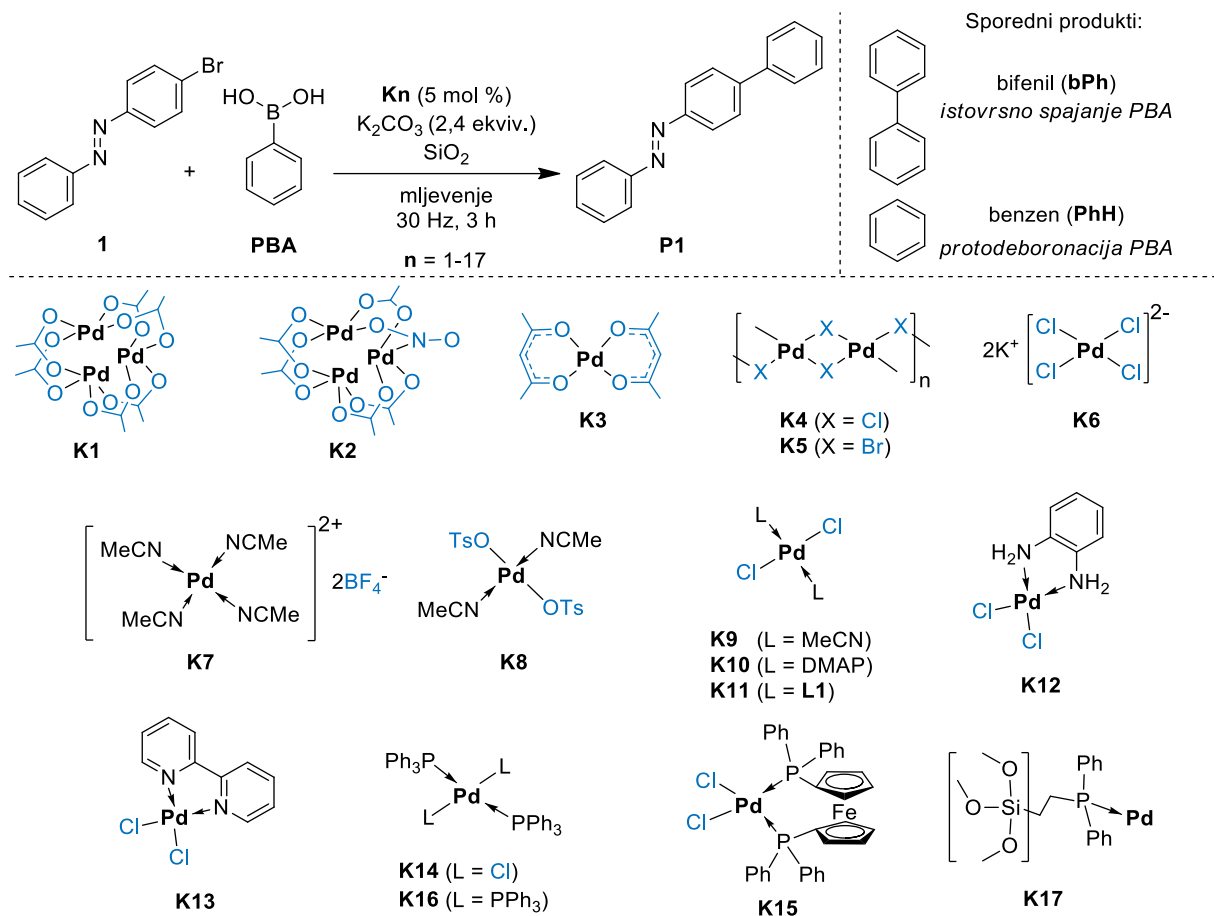


Slika 22. a) Promjena intenziteta Ramanove vrpce pri 1599 cm^{-1} tijekom reakcije **1** (0,4 mmol), PBA (0,52 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol %, 0,02 mmol) i K_2CO_3 (0,96 mmol) uz SiO_2 (250 mg) koristeći WC(Ni) kuglice masa 1,7 g i 3,9 g, te b) promjene intenziteta Ramanove vrpce pri 1599 cm^{-1} tijekom tri ponavljanja reakcije **1** (0,4 mmol), PBA (0,52 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol %, 0,02 mmol) i K_2CO_3 (0,96 mmol) uz SiO_2 (250 mg) uz prikazanu prosječnu promjenu intenziteta.

4.2.2. Utjecaj katalizatora

U nastavku se istraživao utjecaj strukture (monomer, trimer ili polimer), oksidacijskog stanja ($\text{Pd}(0)$ ili $\text{Pd}(\text{II})$) te vrste donornih i anionskih liganada (X- , N- , O- , P-) i načina njihova vezanja (monodentatno, bidentatno, kelatno) na katalitičku aktivnost paladijevih spojeva u čvrstom stanju. Reakcije su praćene Ramanovom spektroskopijom *in situ*, dok su iskorištenja određena u otopini spektroskopijom ^1H NMR.

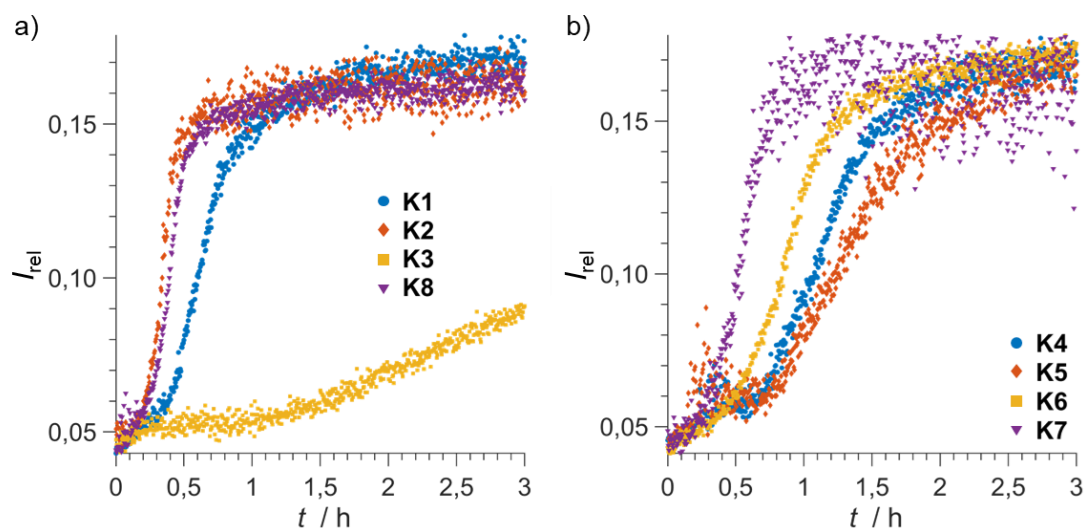
U čvrstom je stanju katalizator **K1** trimer⁴³ u kojem su paladijevi atomi premošteni acetatnim ligandima, dok je struktura katalizatora **K2** slična strukturi **K1** ali je jedan od acetatnih liganada zamijenjen nitrito ligandom.⁴⁵ Formiranje aktivnih katalitičkih vrsta nužno uključuje proces pucanja barem jedne paladij-kisik (Pd-O) veze što je kod katalizatora **K2** energetski povoljnije zbog *trans* efekta nitritnog liganda. Praćenje reakcije *in situ* pokazalo je kako je induksijsko vrijeme, tj. vrijeme u kojem ne nastaje značajna količina SM produkta, uz **K2** značajno kraće od ekvivalentne reakcije uz **K1** (slika 23a) dok su iskorištenja obje reakcije usporediva (tablica 3).

Tablica 3. SM reakcija supstrata **1** uz različite paladijeve katalizatore.^a

Kn	$\eta(\text{P1}) / \%$ ^b	$\eta(\text{bPh}) / \%$ ^c	$\eta(\text{PhH}) / \%$ ^c	Kn	$\eta(\text{P1}) / \%$ ^b	$\eta(\text{bPh}) / \%$ ^c	$\eta(\text{PhH}) / \%$ ^c
K1	84 (81 ^d)	34 (32 ^d)	n.u.	K10	96	32	n.u.
K2	80	42	n.u.	K11	83	34	n.u.
K3	51	9	<1	K12	82	12	<1
K4	89	22	n.u.	K13	35	3	n.u.
K5	88	34	n.u.	K14	28 (61 ^e)	29 (49 ^e)	<1 (n.u. ^e)
K6	89	37	n.u.	K15	29 (65 ^f)	12 (45 ^f)	<1 (n.u. ^f)
K7	94	34	n.u.	K16	30	32	<1
K8	94	29	n.u.	K17	30 ^g	26 ^g	3 ^g
K9	90	40	n.u.				

^aReakcijski uvjeti: 30 Hz, 3 sata, 14 mL PMMA posudica, WC(Ni) kuglica ($d = 6$ mm, $m = 1,7$ g), **1** (104,5 mg, 0,40 mmol), PBA (63,4 mg, 0,52 mmol), **Kn** ($n = 1-17$, 5 mol %, 0,020 mmol), K_2CO_3 (132,7 mg, 0,96 mmol) i SiO_2 (250 mg). ^bNMR iskorištenje s obzirom na **1**. ^cNMR iskorištenje s obzirom na PBA. ^dIskorištenje nakon izolacije produkta. ^e12 sati. ^fDodatak H_2O (17,3 μL , 0,96 mmol). ^gProsjek dvije reakcije. (n.u. - nije uočeno).

Korištenje katalizatora **K3** monomerne strukture s acetilacetonatnim ligandima dovelo je do značajnog smanjenja iskorištenja, dok je praćenje *in situ* pokazalo dug induksijski period i spori nastanak produkta. Navedeno se može objasniti stabilnošću kelatnog vezanja kojim se sprječava oksidativna adicija supstrata na paladij.¹³



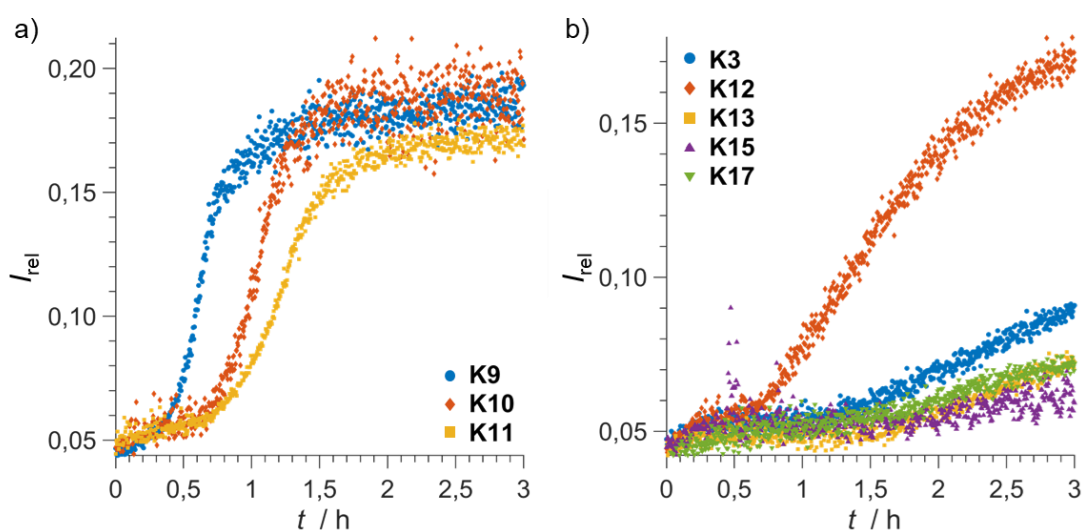
Slika 23. Promjene intenziteta Ramanove vrpce pri 1599 cm^{-1} tijekom reakcije **1** (0,4 mmol), PBA (0,52 mmol), K_2CO_3 (0,96 mmol) uz SiO_2 (250 mg) te a) **K1-K3** i **K8** (5 mol %, 0,02 mmol) b) **K4-K7** (5 mol %, 0,02 mmol).

U sljedećem koraku ispitana je katalitička aktivnost halogenidnih katalizatora različitih struktura (**K4-K7**). Usporedba polimernog paladijeva(II) klorida (**K4**), jednog od najčešće korištenih spojeva u paladijem kataliziranim reakcijama u otopini¹³, s monomernim kalijevim tetrakloropaladatom (**K6**) pokazuje kako je induksijsko vrijeme veoma skraćeno korištenjem monomerne vrste (slika 23b). U slučaju polimernih struktura na početku mora doći do cijepanja strukture što se izbjegava korištenjem već formiranih monomernih vrsta čime je koncentracija paladijevih atoma dostupnih za oksidativnu adiciju supstrata veća na početku reakcije. Praćenje reakcije uz heksamerni paladijev(II) bromid (**K5**) pokazalo je da je nastanak produkta u ovoj reakciji najsporiji u seriji katalizatora **K4-K7**, dok su iskorištenja reakcija usporediva.

Osim navedenih, i neutralne i anionske vrste uspješni su katalizatori. Usporedba podataka dobivenih praćenjem *in situ* za reakciju uz **K6** s rezultatima za **K1** pokazuje nešto sporiji nastanak produkta uz neznatno povećanje iskorištenja korištenjem anionskog katalizatora ($\eta = 88\text{-}89\%$). Praćenje reakcije s **K7**, kationskim spojem s četiri molekule acetonitrila vezane na

paladij, pokazalo je veoma brz nastanak produkta uz visoko iskorištenje reakcije. Acetonitril je lako izmjenjivi ligand i omogućuje brzu supstituciju s ostalim vrstama u reakcijskom sustavu te time vjerojatno olakšava oksidativnu adiciju supstrata.

Spoj **K8**, monomerni koordinacijski spoj s vezanim tosilatom i acetonitrilom, jako je uspješan katalizator ($\eta = 94\%$) s veoma kratkim indukcijskim vremenom usporedivim s indukcijskim vremenom za **K2** (slika 23a). Prisutnost lako izmjenjivih liganada koji ujedno mogu pospješiti i korak transmetalacije PBA može objasniti odličnu aktivnost i kratki indukcijski period reakcije ovoga spoja.



Slika 24. Promjene intenziteta Ramanove vrpce pri 1599 cm^{-1} tijekom reakcije **1** (0,4 mmol), PBA (0,52 mmol), K_2CO_3 (0,96 mmol) uz SiO_2 (250 mg) katalizirane s a) **K9-K11** (5 mol %, 0,02 mmol), i b) **K3, K12, K13, K15 i K17** (5 mol %, 0,02 mmol).

Pripravljena serija katalizatora s različitim *N*-ligandima (MeCN, DMAP i **L1**) vezanim na PdCl_2 (**K9-K11**) pokazala je da je indukcijsko vrijeme za reakciju kataliziranu spojem **K9** najkraće. To je objašnjeno slabim vezanjem i izmjenom acetonitrila s drugim ligandima u smjesi (slika 24a). Korištenje spoja **K10** s vezanim DMAP-om rezultiralo je najvišim iskorištenjem od svih korištenih katalizatora (96 %), iako je uočeno duže indukcijsko vrijeme od onog za katalizatore s *O*-ligandima i halogenide katalizatore. Kako prilikom reakcije može doći do koordinacije supstrata (**1**) i/ili produkta (**P1**) na paladij preko dušikova atoma azo skupine pripremljen je koordinacijski spoj **K11**. SM reakcija uz **K11** ima jako dugo indukcijsko vrijeme te je dobiveno nešto niže iskorištenje reakcije (83 %) od **K1**. Vrijedi napomenuti da

analiza spektroskopskih podataka (Ramanova i spektroskopija ^1H NMR) reakcijskih smesa dobivenih korištenjem većih količina katalizatora **K1** nije pokazala da tijekom reakcije dolazi do koordinacije azobenzenskog liganda u uočljivim količinama.¹²⁶

Iskorištenje i induksijsko vrijeme reakcija uz katalizatore kelatnog tipa **K3**, **K12** i **K13** značajno ovise o vrsti korištenog kelatnog liganda i stabilnosti kelatnog prstena. Dobiveni reakcijski profili pokazuju gotovo linearan trend nastanka produkta uz dugo induksijsko vrijeme.

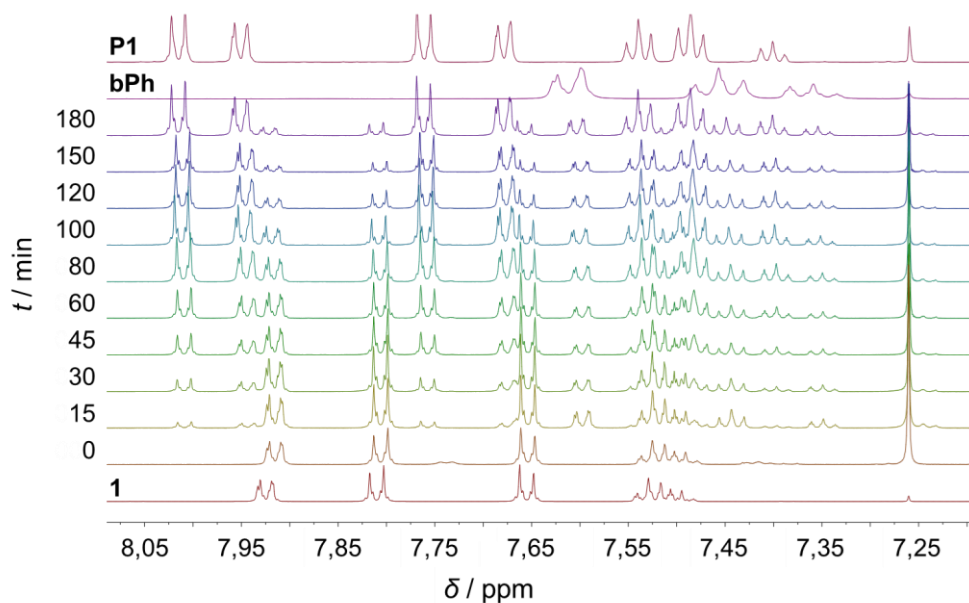
Iako su katalizatori s fosfinskim ligandima **K14-K16** često korišteni u SM reakcijama u otopini i čvrstom stanju,¹³ pokazali su značajno slabiju katalitičku aktivnost u ovdje opisanom reakcijskom sustavu. Katalitička aktivnost i reakcijski profili (slika 24b) značajno se ne mijenjaju upotrebom katalizatora različitih oksidacijskih stanja paladija te su dobivena iskorištenja oko 30 % (tablica 3, unosi 14-16). Analizom podataka dobivenih spektroskopijom ^1H NMR pokazala je kako je u sustavu prisutna značajna količina neizreagirane PBA te je stoga provedena reakcija s vremenom mljevenja od 12 sati uz **K14**. Produljenje mljevenja rezultiralo je porastom iskorištenja na 61 % što je pokazalo da je reakcija značajno sporija u odnosu na reakcije katalizirane ostalim ispitivanim paladijevim spojevima. U reakcijama u čvrstom stanju kataliziranim koordinacijskim spojevima paladija s fosfinskim ligandima korištenje tekućeg aditiva (LAG) može značajno povećati iskorištenje reakcije.⁹⁵ Stoga je provedena analogna reakcija uz dodatak 2,4 ekvivalenta vode ($17,3\ \mu\text{L}$, $\eta = 0,03\ \mu\text{L}\ \text{mg}^{-1}$). Iskorištenje reakcije za katalizator **K15** značajno je poraslo s 29 % na 65 %.

Kako je korištenje paladijevih katalizatora vezanih na nosaču (engl. *supported catalysts*) često u SM reakcijama u otopini¹³ i ispitano u čvrstom stanju⁹², ispitana je katalitička aktivnost katalizatora **K17**^{150,151} u kojemu je paladij vezan na nosač putem koordinacije s fosfinskim ograncima polimera koji gradi nosač. Reakcija je provedena dva puta kako bi se testirala reproducibilnost reakcije te je pokazano kako je iskorištenje reakcije usporedivo s onima dobivenim korištenjem molekularnih katalizatora s fosfinskim ligandima (tablica 3, unos 17). Također, sličnost s reakcijama fosfinskih katalizatora je primijećena i u izgledu reakcijskih profila gdje je uočen linearan rast količine produkta **P1** u vremenu.

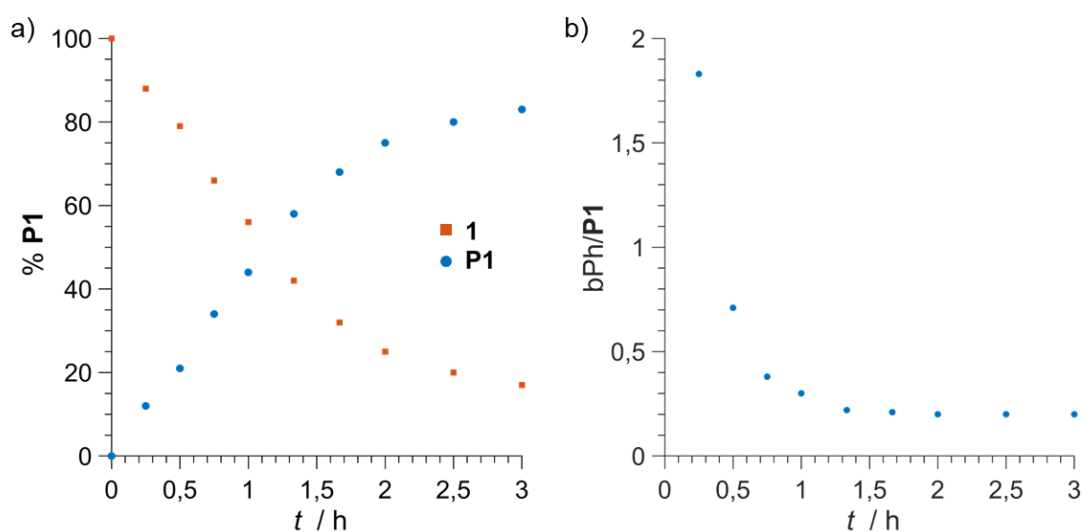
4.2.3. Istovrsno spajanje kao glavna sporedna reakcija tijekom Suzuki-Miyaurove reakcije

Uz unakrsno spajanje, u istraživanom sustavu može doći do istovrsnog spajanja boronske kiseline pri čemu nastaje bifenil (**bPh**). Zbog veoma slabih intenziteta Ramanovih spektara **bPh**-a u usporedbi s **1** i **P1**, praćenje reakcije istovrsnog spajanja PBA nije bilo moguće provesti Ramanovom spektroskopijom *in situ*. Stoga je reakcija modelnog sustava praćena *ex situ* spektroskopijom ¹H NMR u otopini višestrukim uzorkovanjem reakcijske smjese (slika 25).

Praćenjem *ex situ* primijećen je postupni porast količine produkta **P1** (slika 26a), dok je nastajanje sporednog produkta (**bPh**) bilo značajno u prvih pola sata reakcije (slika 26b). Navedeno opažanje može se objasniti prisustvom više katalitički aktivnih paladijevih vrsta koje su različito učinkovite za dvije moguće reakcije ili isključivo kataliziraju jednu od njih. Na kraju reakcije kada je količina dostupnog supstrata **1** mala ponovno dolazi do blagog rasta količine **bPh** jer se u reakcijama koristi 30 % viška PBA. Iskorištenje SM reakcije uz uzorkovanje je 83 % što je usporedivo s iskorištenjem reakcije bez otvaranja reakcijske posudice. Kako se pretpostavljeni mehanizam istovrsnog spajanja odvija preko μ -perokso paladijevih vrsta¹⁵² koje nastaju reakcijom s kisikom, otvaranjem reakcijske posudice i unošenjem dodatne količine kisika u reakcijski sustav moglo bi se očekivati povećanje količine nastalog **bPh**-a. Navedeno nije uočeno, pa se može zaključiti da su vrste koje kataliziraju reakciju i istovrsnog i unakrsnog spajanja stabilne u prisustvu kisika. Promjena selektivnosti tijekom reakcije tako se može pripisati promjeni aktivnog katalizatora za istovrsno spajanje u aktivni katalizator za reakciju unakrsnog spajanja ili promjeni koncentracije aktivnih katalizatora ako se reakcija unakrsnog spajanja odvija kao reakcija prvog reda, a reakcija istovrsnog spajanja kao reakcija drugog reda. Provedba reakcije bez mogućnosti unakrsnog spajanja (bez supstrata **1**) rezultirala je gotovo kvantitativnim istovrsnim spajanjem PBA u **bPh** čime je pokazano kako bez SM supstrata ne dolazi do raspada katalitički aktivnih vrsta koje kataliziraju istovrsno spajanje tijekom mljevenja. Nadalje, obzirom da su za neke katalizatore dobivena iskorištenja podjednako loša i za željeni SM produkt **P1** i za sporedni produkt **bPh** za pretpostaviti je kako je promjena aktivnog katalizatora vjerojatnija.



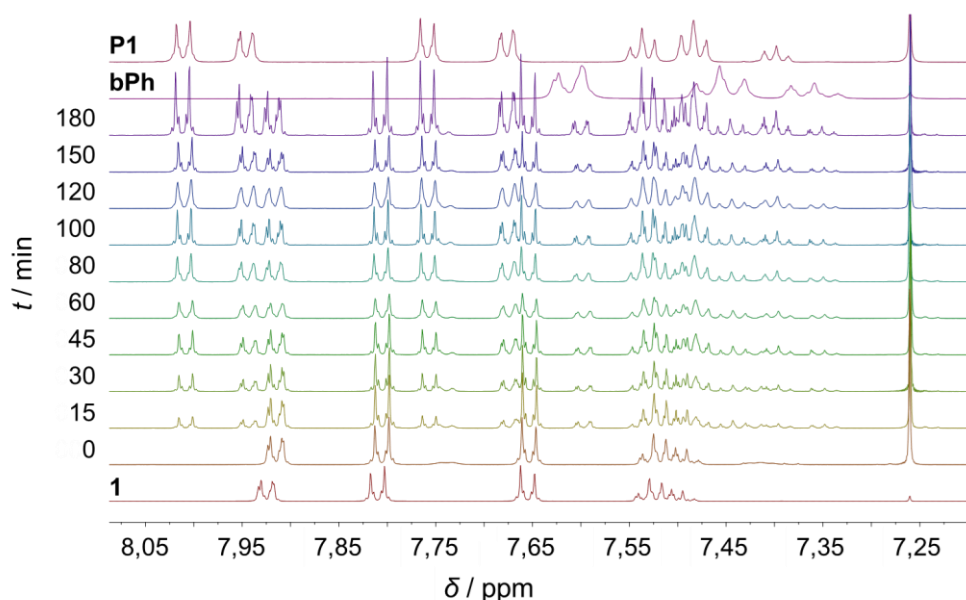
Slika 25. Praćenje mehanokemijske reakcije **1** (0,4 mmol), PBA (0,52 mmol), K_2CO_3 (0,96 mmol) i **K1** (5 mol %, 0,02 mmol) uz SiO_2 (250 mg) spektroskopijom NMR *ex situ* u $CDCl_3$ (600 MHz, 298 K) uz prikazane spektre 1H NMR spojeva **1**, **P1** i **bPh**.



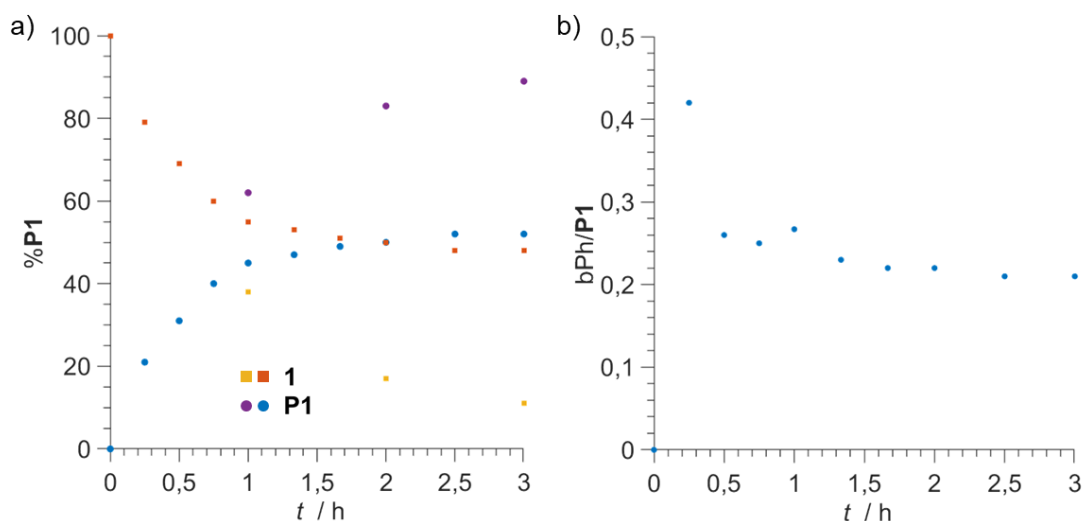
Slika 26. a) Količine **1** i **P1**, te b) omjer **bPh** i **P1** dobiveni praćenjem mehanokemijske reakcije **1** (0,4 mmol), PBA (0,52 mmol), K_2CO_3 (0,96 mmol) i **K1** (5 mol %, 0,02 mmol) uz SiO_2 (250 mg) spektroskopijom NMR *ex situ* u $CDCl_3$ (600 MHz, 298 K).

Nadalje, praćene su *ex situ* spektroskopijom NMR i reakcije katalizirane učinkovitim katalizatorom **K8** (slika 27) te su rezultati pokazali kako dolazi do značajnog pada iskorištenja reakcije (52 %) ako je praćena *ex situ* u odnosu na reakciju provedenu bez otvaranja reakcijske posudice. Manjim brojem uzorkovanja reakcijske smjese došlo je do blažeg smanjenja iskorištenja reakcije (89 %). Time je pokazano kako je **K8** ili iz njega nastala katalitički aktivna paladijeva vrsta osjetljiva na prisutnost kisika čime dolazi do deaktivacije katalizatora i unakrsnog i istovrsnog spajanja.

Navedeni rezultati pokazuju da opisane mehanokemijske SM reakcije nije potrebno provoditi u inertnim uvjetima ako ih se ne prekida što dodatno olakšava provedbu reakcije u odnosu na reakcije u otopini gdje je primjena inertnih uvjeta često nužna za ostvarivanje zadovoljavajućih iskorištenja SM reakcija.



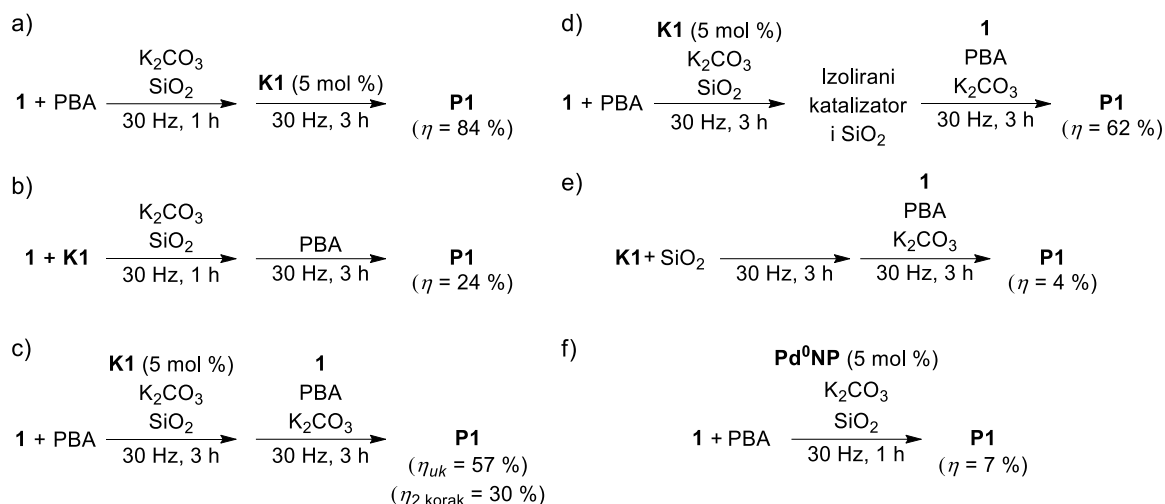
Slika 27. Praćenje mehanokemijske reakcije **1** (0,4 mmol), PBA (0,52 mmol), K_2CO_3 (0,96 mmol) s **K8** (5 mol %, 0,02 mmol) uz SiO_2 (250 mg) *ex situ* spektroskopijom NMR u $CDCl_3$ (600 MHz, 298 K) uz prikazane 1H NMR spektre spojeva **1**, **P1** i **bPh**.



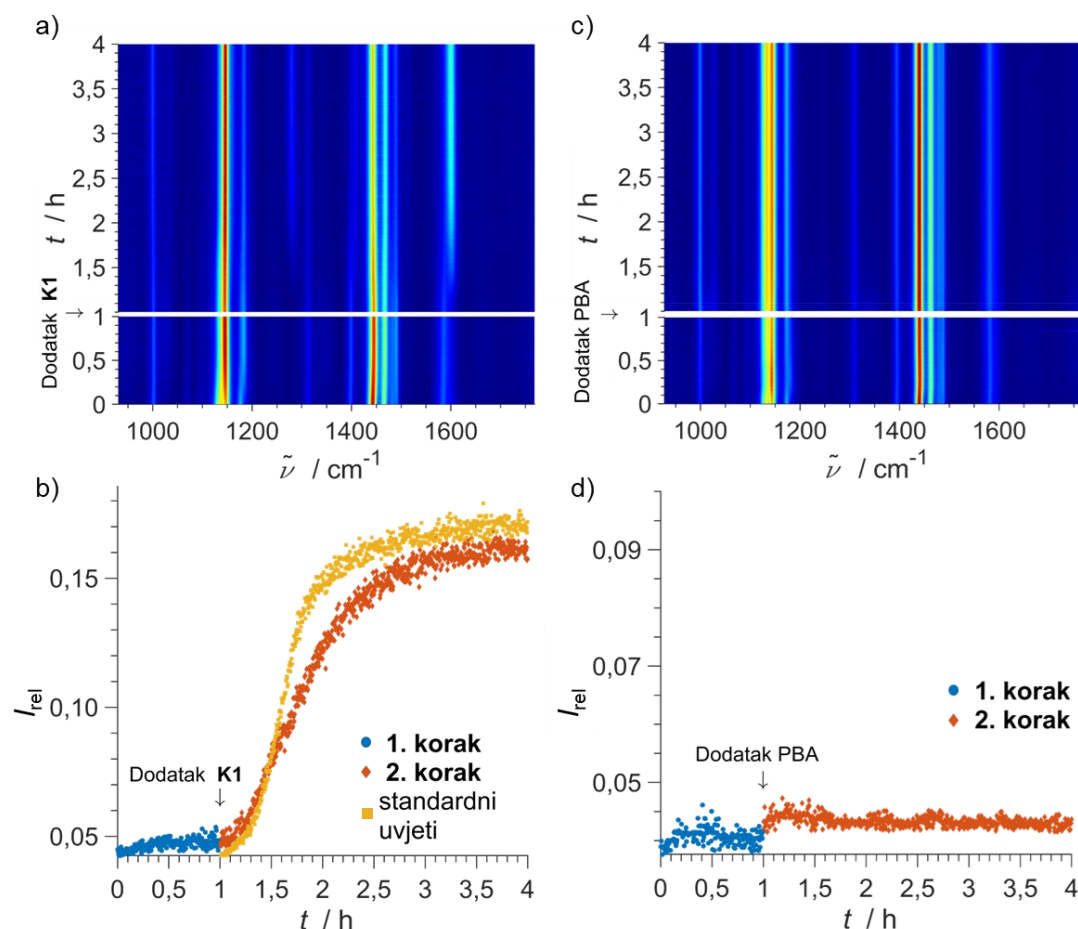
Slika 28. a) Količine **1** i **P1**, b) omjer **bPh** i **P1** dobiveni *ex situ* praćenjem spektroskopijom NMR mehanokemijske reakcije **1** (0,4 mmol), PBA (0,52 mmol), K_2CO_3 (0,96 mmol) s **K8** (5 mol %, 0,02 mmol) uz SiO_2 (250 mg) u $CDCl_3$ (600 MHz, 298 K).

Kako bi se omogućio detaljniji uvid u nastajanje i aktivnost paladijevih vrsta tijekom SM reakcije u čvrstom stanju proučavana je SM reakcija provedena u dva koraka na nekoliko načina (slika 29).

Najprije je provedeno mljevenje svih reakcijskih komponenti osim katalizatora **K1** u trajanju od sat vremena te je reakcija nakon dodatka katalizatora nastavljena u trajanju od tri sata (slika 30a). Rezultati dobiveni praćenjem *in situ* (slika 30b) te njihova usporedba s reakcijom provedenom u jednom koraku pokazali su kako je induksijsko vrijeme i time brzina nastajanja produkta u prvih pola sata mljevenja nešto brža u slučaju reakcije u dva koraka. To se može objasniti reakcijom PBA s bazom u prvom koraku pri čemu nastaje aktivirana vrsta koja odmah može sudjelovati u transmetalacijskom koraku nakon dodatka katalizatora. U slučaju reakcije gdje je najprije provedeno mljevenje u prisustvu katalizatora **K1** u trajanju od jednog sata nakon čega je dodana PBA (slika 30c i slika 30d) primijećena je značajna deaktivacija katalizatora uz veliko smanjenje iskorištenja SM reakcije na 24 %. Navedeno se može objasniti aglomeracijom paladijevih vrsta koje su slabo katalitički aktivne zbog manje dostupnosti i/ili brojnosti aktivnih paladijevih centara na površini aglomeriranih čestica.



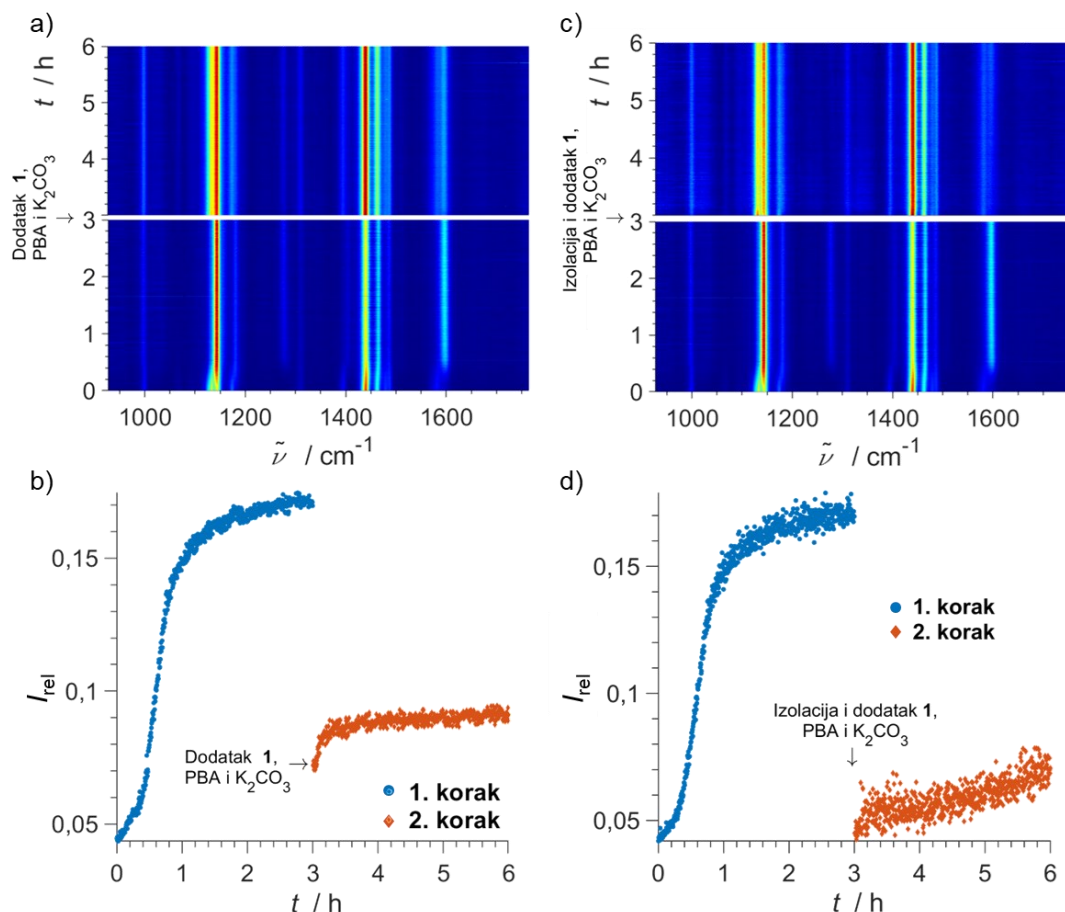
Slika 29. SM reakcije provedene s različitim redoslijedom dodatka reaktanata i drugih dodataka: a) 1. korak: **1**, PBA, K₂CO₃ i SiO₂, 1 sat; 2. korak: dodatak **K1**, 3 sata; b) 1. korak: **1**, K₂CO₃, **K1** i SiO₂, 1 sat; 2. korak: dodatak PBA, 3 sata; c) 1. korak: **1**, PBA, K₂CO₃, **K1** i SiO₂, 3 sata; 2. korak: dodatak **1**, PBA i K₂CO₃, 3 sata; d) 1. korak: **1**, PBA, **K1**, K₂CO₃ i SiO₂, 3 sata; 2. korak: dodatak **1**, PBA i K₂CO₃ na izoliranu smjesu SiO₂ i paladijevog katalizatora, 3 sata; e) 1. korak: **K1** i SiO₂, 3 sata; 2. korak: dodatak **1**, PBA i K₂CO₃, 3 sata; i f) **1**, PBA, paladijeve nanočestice (**Pd⁰NP**), K₂CO₃ i SiO₂, 3 sata. Reakcijski uvjeti za sve reakcije: 30 Hz, 14 mL PMMA posudica, WC(Ni) kuglica ($d = 6 \text{ mm}$, $m = 1,7 \text{ g}$), **1** (104,5 mg, 0,40 mmol), PBA (63,4 mg, 0,52 mmol), **K1** ili **Pd⁰NP** (5 mol %, 0,02 mmol), K₂CO₃ (132,7 mg, 0,96 mmol), SiO₂ (250 mg).



Slika 30. a) 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* reakcije u dva koraka, 1. korak: **1** (0,4 mmol), PBA (0,52 mmol) i K_2CO_3 (0,96 mmol) uz SiO_2 (250 mg), 1 sat; 2. korak: dodatak **K1** (5 mol %, 0,02 mmol), 3 sata; b) promjene intenziteta Ramanove vrpce pri 1599 cm^{-1} tijekom reakcije u dva koraka opisane pod a) uz prikazanu vremensku promjenu pri standardnom izvođenju reakcije u jednom koraku, c) 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* reakcije u dva koraka, 1. korak: **1** (0,4 mmol), **K1** (5 mol %, 0,02 mmol) i K_2CO_3 (0,96 mmol) uz SiO_2 (250 mg), 1 sat; 2. korak: dodatak PBA (0,52 mmol), 3 sata; d) promjene intenziteta Ramanove vrpce pri 1599 cm^{-1} tijekom reakcije u dva koraka opisane pod c).

Nadalje, kako bi se ispitala katalitička aktivnost paladijevih vrsta formiranih na kraju reakcije, provedeno je mljevenje u standardnim reakcijskim uvjetima nakon čega je dodana nova količina supstrata **1**, PBA i baze K_2CO_3 čime je količina paladijevog katalizatora **K1** u ukupnoj reakciji svedena na 2,5 mol % prema korištenoj količini supstrata **1** (slika 31a). Ukupno iskorištenje reakcije iznosi 57 % pri čemu u drugom koraku dolazi do značajnog smanjenja iskorištenja reakcije na samo 30 %. Usporedba s rezultatima dobivenim provedbom reakcije u

prisustvu 2,5 mol % **K1** u jednom koraku (90 %) upućuje da mljevenjem u periodu nakon nastanka većine produkta (a prije dodatka nove količine supstrata) dolazi do značajne degradacije katalitički aktivnih paladijevih vrsta.



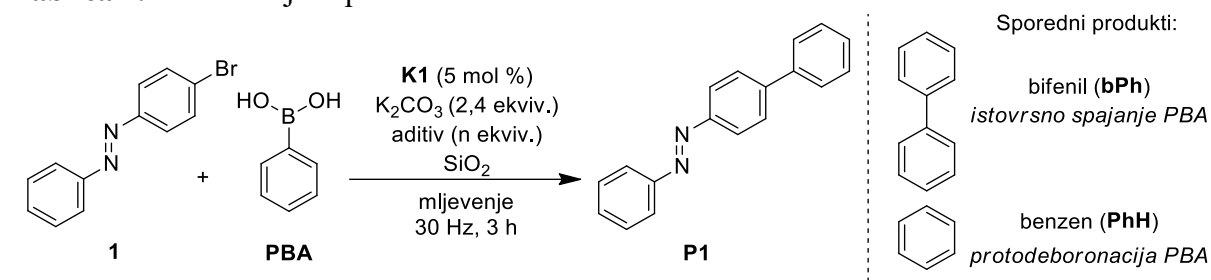
Slika 31. a) 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* reakcije u dva koraka; *1. korak*: **1** (0,4 mmol), **K1** (5 mol %, 0,02 mmol), PBA (0,52 mmol) i K_2CO_3 (0,96 mmol) uz SiO_2 (250 mg), 3 sata; *2. korak*: dodatak **1** (0,4 mmol), PBA (0,52 mmol) i K_2CO_3 (0,96 mmol), 3 sata; b) vremenski razlučene promjene intenziteta Ramanove vrpce pri 1599 cm^{-1} tijekom reakcije u dva koraka opisane pod a); c) 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* reakcije u dva koraka; *1. korak*: **1** (0,4 mmol), **K1** (5 mol %, 0,02 mmol), PBA (0,52 mmol) i K_2CO_3 (0,96 mmol) uz SiO_2 (250 mg), 3 sata; *2. korak*: dodatak **1** (0,4 mmol), PBA (0,52 mmol) i K_2CO_3 (0,96 mmol) nakon izolacije smjese SiO_2 i preostalog paladija, 3 sata; d) promjene intenziteta Ramanove vrpce pri 1599 cm^{-1} tijekom reakcije u dva koraka opisane pod c).

U svrhu identifikacije paladijevih vrsta na kraju reakcije provedena je izolacija paladijevih spojeva iz reakcijske smjese bez SiO₂. Analiza difrakcijom na praškastom uzorku (slika D17) pokazala je da su izolirane nanočestice paladija (**Pd⁰NP**). Reakcija s **Pd⁰NP** kao katalizatorom pokazala je kako je njihova katalitička aktivnost iznimno mala (7 %) (slika 29f). Također, mljevenjem Pd(OAc)₂ sa SiO₂ te korištenjem takve smjese kao katalizatora za reakciju u drugom koraku rezultiralo je iskorištenjem reakcije od 4 %. Navedenim eksperimentima potvrđeno je kako se prilikom mljevenja bez prisustva pogodnih supstrata za unakrsno ili istovrsno spajanje te kada je količina supstrata veoma mala formiraju katalitički neaktivne paladijeve nanočestice ili metalni klasteri. Iskorištenje reakcije u kojoj je kao katalizator korištena izolirana smjesa SiO₂ i paladijevog katalizatora iz modelne reakcije iznosilo je 62 % što može upućivati da prilikom obrade reakcijske smjese dolazi do djelomične regeneracije aktivnih paladijevih vrsta.¹⁵³

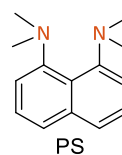
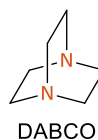
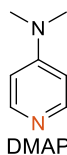
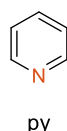
4.2.4. Utjecaj baze i bazičnih aditiva

U sljedećem koraku istraživanja mehanokemijske Suzuki-Miyaurove reakcije provedeno je ispitivanje utjecaja često korištenih anorganskih i organskih baza kao aditiva. Sve reakcije provedene su koristeći katalizator **K1**.

Korištenjem baze K₃PO₄ · H₂O uočen je porast iskorištenja reakcije na 97 % (tablica 4, unos 3) iako su rezultati dobiveni Ramanovim praćenjem *in situ* pokazali kako je reakcija značajno sporija od reakcije provedene uz K₂CO₃ (slika 32). Osim razlike u anionu, koja značajno utječe na uspješnost procesa aktivacije boronske kiseline te transmetalacije¹⁵⁴, korištenje monohidratne forme može rezultirati uspješnijom reakcijom uslijed izlaska 2,4 ekvivalenta vode (17,3 μL). Kako bi se dodatno ispitao utjecaj vode provedena je reakcija korištenjem K₂CO₃ uz dodatak ekvimolarne količine vode u odnosu na korištenu bazu (0,96 mmol). Iskorištenje je reakcije time povećano na 98 % (tablica 4, unos 6), dok su podaci dobiveni Ramanovim praćenjem *in situ* pokazali kako dolazi do značajnog ubrzanja reakcije pri čemu je indukcijski period reakcije iznimno kratak. Navedeno se može objasniti olakšanim formiranjem trihidroksifenilboratnih vrsta^{152,155} prilikom aktivacije boronske kiseline, hidrolizom trimerne strukture paladijevog(II) acetata^{156,157} te formiranjem hidroksipaladijevih vrsta u koraku aktivacije prekatalizatora. Također, navedeno ubrzanje reakcije može se pripisati i LAG efektu vode.⁹⁵

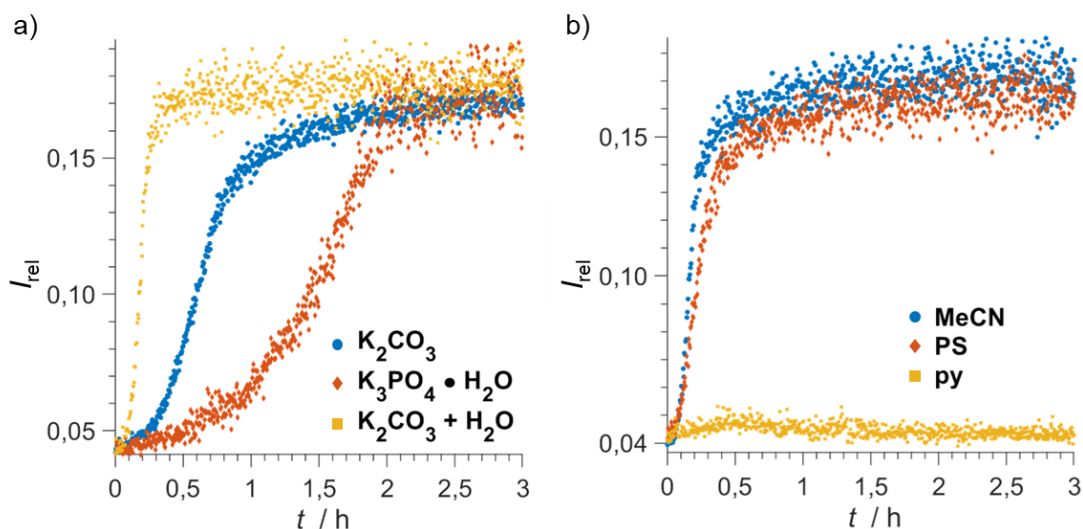
Tablica 4. SM reakcija supstrata **1** uz različite baze i bazične aditive.^a

Baze i bazični aditivi



unos	Baza	Aditiv	$\eta(\text{P1}) / \%^b$	$\eta(\text{bPh}) / \%^c$	$\eta(\text{PhH}) / \%^c$
1	-	-	0	0	n.u.
2	K_2CO_3	-	84 (81 ^d)	34 (32 ^d)	n.u.
3	$\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	-	97	20	<1
4	PS	-	20 (93 ^e)	8 (35 ^e)	n.u. (n.u. ^e)
5	DMAP	-	0 ^{a,e,f}	0 ^{a,e,f}	n.u. ^{a,e,f}
6	py	-	0 ^{a,e}	0 ^{a,e}	n.u. ^{a,e}
7	DABCO	-	0 (58 ^f)	0 (48 ^f)	n.u. (n.u. ^f)
8	K_2CO_3	MeCN	88	37	n.u.
9	K_2CO_3	PS	91 (83 ^g)	34 (35 ^g)	n.u. (n.u. ^g)
10	K_2CO_3	py	11 (42 ^h)	6 (25 ^h)	n.u. (n.u. ^h)
11	K_2CO_3	DMAP	4 (87 ^h)	tragovi (32 ^h)	n.u. (n.u. ^h)

^aReakcijski uvjeti: 30 Hz, 3 sata, 14 mL PMMA posudica, WC(Ni) kuglica ($d = 6$ mm, $m = 1,7$ g), **1** (104,5 mg, 0,40 mmol), PBA (63,4 mg, 0,52 mmol), **K1** (5 mol %), baza (0,96 mmol), SiO_2 (250 mg), aditiv ako je korišten (0,5 ekviv., 0,20 mmol). ^bNMR iskorištenje s obzirom na **1**. ^cNMR iskorištenje s obzirom na PBA. ^dIskorištenje nakon izolacije produkta. ^eReakcija u dva koraka: 1. korak – mljevenje 3 sata s organskom bazom (2,4 ekviv.); 2. korak – dodatak K_2CO_3 (2,4 ekviv.) i mljevenje 3 sata. ^fReakcija u tri koraka: 1. korak – mljevenje 3 sata s organskom bazom (2,4 ekviv.); 2. korak – dodatak K_2CO_3 (2,4 ekviv.) i mljevenje 3 sata; 3. korak – dodatak H_2O (2,4 ekviv.) i mljevenje 3 sata. ^g0,05 ekviv. aditiva. ^h0,10 ekviv. aditiva. (n.u. - nije uočeno).

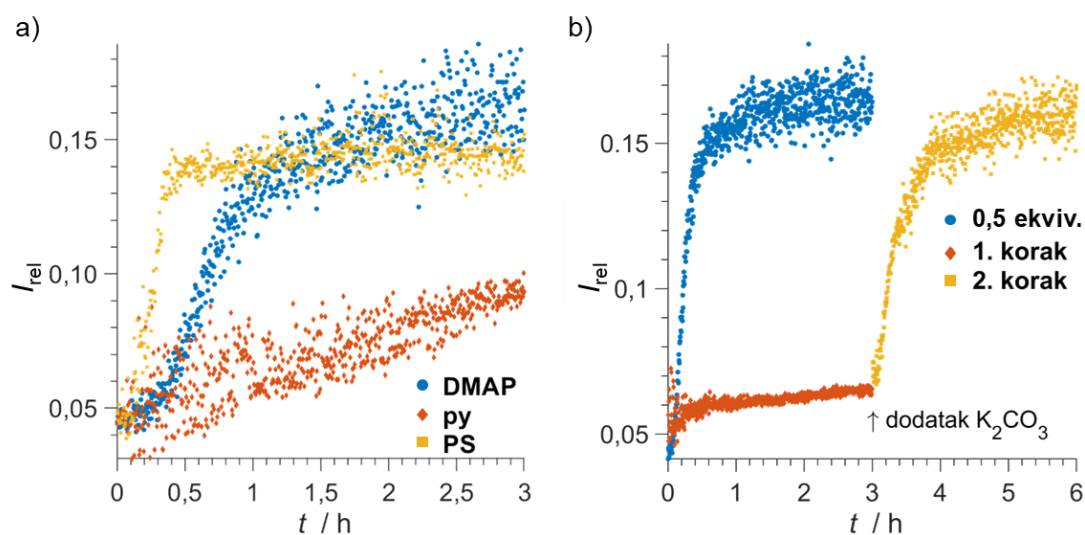


Slika 32. a) Promjene intenziteta Ramanove vrpce pri 1599 cm^{-1} tijekom reakcije **1** (0,4 mmol), PBA (0,52 mmol), **K1** (5 mol %, 0,02 mmol) uz SiO_2 (250 mg) koristeći a) K_2CO_3 (0,96 mmol), $K_2PO_4 \cdot H_2O$ (0,96 mmol) ili K_2CO_3 (0,96 mmol) uz dodatak H_2O (0,96 mmol); i b) 0,5 ekv. aditiva MeCN, PS ili py (0,2 mmol).

Kako su se organske baze pokazale kao odličan odabir za SM reakciju u otopini, posebice provedenu bez dodatnih liganada u vodi, provedeno je ispitivanje mehanokemijske SM reakcije koristeći piridin (py), 1,8-bis(dimetilamino)naftalen (protonska spužva, PS), *N,N*-dimetilaminopiridin (DMAP) te 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan (DABCO) kao baze. Odabrane baze mogu imati višestruku ulogu. Može doći do transformacije (pre)katalizatora koordinacijom liganda u spojeve poput katalizatora **K9-K11** *in situ*. Također, baze ovog tipa mogu dati Lewisove kiselinsko-bazne adukte boroksinskih vrsta nastankom $B \leftarrow N$ veza.^{6,7,158} Stoga su reakcije provedene koristeći različite količine navedenih baza, pri čemu su one dodane u stehiometrijskom omjeru prema supstratu ili kao aditiv u suvišku.

Korištenjem navedenih baza u stehiometrijskim količinama nije došlo do željene SM reakcije (tablica 4, unosi 4-7), osim u slučaju PS gdje je dobiveno iskorištenje 20 %. Boroksinski $B \leftarrow N$ adukti uočeni su u reakcijskoj smjesi spektroskopijom 1H NMR. Detaljnije ispitivanje njihovog nastanka u čvrstom stanju bit će prikazano u poglavlju 4.3. ove disertacije. Koristeći K_2CO_3 kao bazu uz amin kao aditiv dobiveni su pozitivni rezultati u slučaju PS i MeCN (tablica 4, unosi 8 i 9) pri čemu je analiza podataka dobivena Ramanovim praćenjem *in situ* pokazala kako su reakcije brže nego one bez aditiva (slika 32b) te je primijećeno značajno smanjenje induksijskog vremena reakcije. Korištenje 0,5 ekvivalenta DMAP-a i py-a dovelo je do značajnog smanjenja iskorištenja reakcije.

Reakcijama u više koraka ispitalo se mogu li se boroksinjski adukti transformirati u pogodnu formu arilacijskog reagensa. Najprije se mljelo reakcijsku smjesu uz dodatak organske baze nakon čega je u drugom koraku dodan K_2CO_3 . U navedenim reakcijama s py-om i DMAP-om ne dolazi do raspada $B \leftarrow N$ adukata niti do SM reakcije adukata, dok je u slučaju adukta s PS-om došlo do porasta iskorištenja u odnosu na reakciju provedenu bez organske baze. Navedeno se može objasniti velikom stabilnošću $B \leftarrow N$ adukata u čvrstom stanju, koja je različita nego u otopini gdje su slični tipovi spojeva uspješno korišteni kao arilacijski reagensi i čijim su korištenjem ostvarena veća iskorištenja u odnosu na reakcije gdje su korištene slobodne boronske kiseline.¹⁵⁸ Također, u slučaju DMAP-a, provedena je reakcija pri kojoj je u trećem koraku dodano 2,4 ekvivalenta vode te niti u tom slučaju nije došlo do željene SM reakcije.



Slika 33. Promjene intenziteta Ramanove vrpce pri 1599 cm^{-1} tijekom reakcije **1** (0,4 mmol), PBA (0,52 mmol), **K1** (5 mol %, 0,02 mmol), K_2CO_3 (0,96 mmol) uz SiO_2 (250 mg) i a) DMAP (0,04 mmol), py (0,04 mmol) i PS (0,02 mmol); i b) 0,5 ekviv. PS (0,2 mmol) te reakcija u dva koraka (1. korak: **1** (0,4 mmol), **K1** (5 mol %, 0,02 mmol), PBA (0,52 mmol), PS (0,96 mmol) i SiO_2 (250 mg), 3 sata; 2. korak: dodatak K_2CO_3 (0,96 mmol), 3 sata).

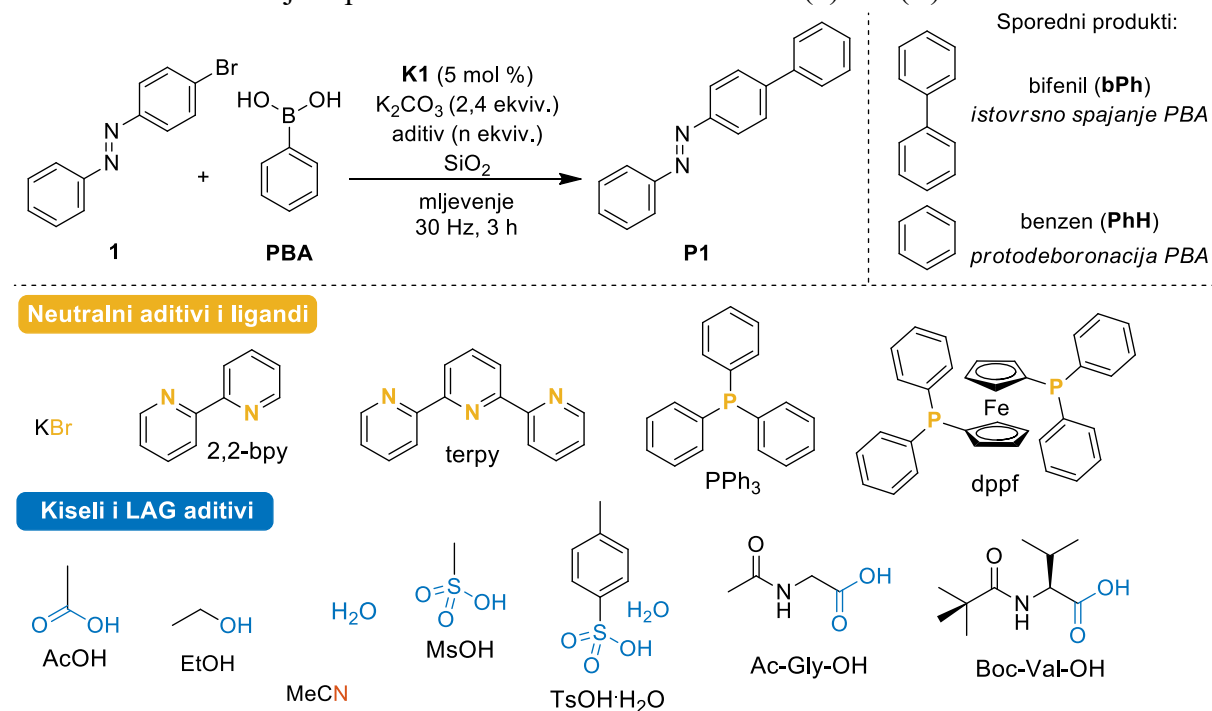
4.2.5. Utjecaj neutralnih i kiselih aditiva

SM reakcijama u otopini često se dodaju različiti aditivi pri čemu nastaju katalitički aktivnije paladijeve vrste čime se u pravilu ostvaruju veća iskorištenja u odnosu na korištenje predformiranih paladijevih spojeva. Stoga je ispitan utjecaj dodatka čestih aditiva u otopini, *N,N*-kelatirajućih i fosfinskih liganada, na modelnu SM reakciju. Najprije su provedene reakcije uz **K1** u prisutnosti 2,2'-bipiridina (2,2'-bpy) te 1²,2²:2⁶,3²-terpiridina (terpy). Iskorištenje reakcija značajno se smanjilo korištenjem samo 0,05 ekvivalenta aditiva na 11 % za 2,2'-bpy i 5 % za terpy (tablica 5, unosi 1 i 2). Primijećeno smanjenje iskorištenja može se objasniti vrlo brзом transformacijom katalizatora **K1** vjerojatno izmjenom acetatnih s kelatirajućim ligandom čime nastaju paladijeve vrste iznimno male katalitičke aktivnosti u ovom reakcijskom sustavu.¹⁵⁹ Također, usporedbom reakcija uz aditiv 2,2'-bpy i uz katalizator **K13** utvrđen je povoljni utjecaj prisustva halogenida u odnosu na acetate.

Korištenje fosfinskih liganada kao aditiva također se nepovoljno odrazilo na iskorištenje reakcije pri čemu je smanjenje iskorištenja primijećeno već korištenjem malih količina fosfinskih aditiva (0,05 ekviv.). Iskorištenje reakcije dodatno se smanjuje povećanjem količine dodanih fosfinskih liganada na 0,10 ekviv., dok je iskorištenje moguće povećati provođenjem reakcije dužim mljevenjem, iako je i u tom slučaju iskorištenje niže od onog ostvarenog uz **K1** bez aditiva.

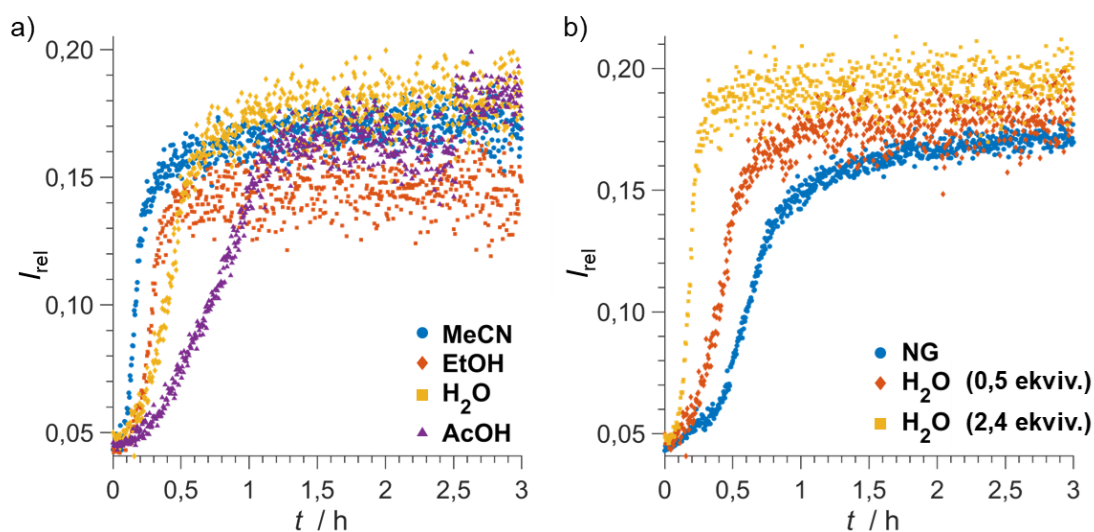
Kako je korištenjem KBr-a kao pomoćnog sredstva za mljevenje dobiveno izvrsno iskorištenje, ali uz nemogućnost praćenja reakcije Ramanovom spektroskopijom *in situ*, provedena je reakcija uz KBr ako aditiv (0,5 ekviv.) u modelnom reakcijskom sustavu. Dobiveno je iskorištenje nešto veće od reakcije uz **K5**. Dodatkom KBr-a u reakcijski sustav unose se bromidni ioni koji mogu izmijeniti acetatne anione u paladijevom katalizatoru **K1**.¹⁵⁹ Također, moguće je da prisutnost bromida pospješuje transmetalaciju boronske kiseline^{160,161} te dovodi do veće stabilizacije katalitički aktivnih paladijevih vrsta.¹⁰⁸

Nadalje, ispitan je utjecaj nekoliko češćih LAG aditiva koji su dodani u količini 0,5 ekvivalenta prema supstratu radi bolje usporedbe s prethodno opisanim rezultatima. Blago povećanje iskorištenja ostvareno je korištenjem svih ispitanih LAG aditiva, dok je u slučaju korištenja etanola i vode primijećeno ubrzanje reakcije u odnosu na modelnu reakciju bez aditiva. Kao što je već spomenuto, povećanjem količine vode na 2,4 ekvivalenta, reakcija postaje veoma brza te gotovo kvantitativna.

Tablica 5. SM reakcija supstrata **1** uz različite katalizatore Pd(0) i Pd(II).^a

Unos	Aditiv (n ekviv.)	$\eta(\mathbf{P1})$ / % ^b	$\eta(\mathbf{bPh})$ / % ^c	$\eta(\mathbf{PhH})$ / % ^c
1	2,2-bpy (0,05)	11	23	n.u.
2	terpy (0,05)	5	15	n.u.
3	PPh ₃ (0,05)	71 (24 ^d , 66 ^e)	40 (31 ^d , 45 ^e)	n.u. (1 ^d , <1 ^e)
4	dppf (0,05)	28	20	1
6	H ₂ O (0,5)	88 (98 ^f)	38 (32 ^f)	1 (n.u. ^f)
7	KBr (0,5)	91	35	n.u.
8	EtOH (0,5)	86	37	<1
9	MeCN (0,5)	88	37	n.u.
10	AcOH (0,5)	93	35	n.u.
11	MsOH (0,5)	93 (92 ^g)	32 (37 ^g)	<1 (n.u. ^g)
12	TsOH·H ₂ O (0,5)	91 (88 ^d , 84 ^h)	35 (35 ^d , 37 ^h)	n.u. (n.u. ^d , n.u. ^h)
13	Ac-Gly-OH (0,5)	93 (88 ^d , 97 ^g)	29 (31 ^d , 34 ^g)	<1 (n.u. ^d , n.u. ^g)
14	Boc-Val-OH (0,5)	93	25	1

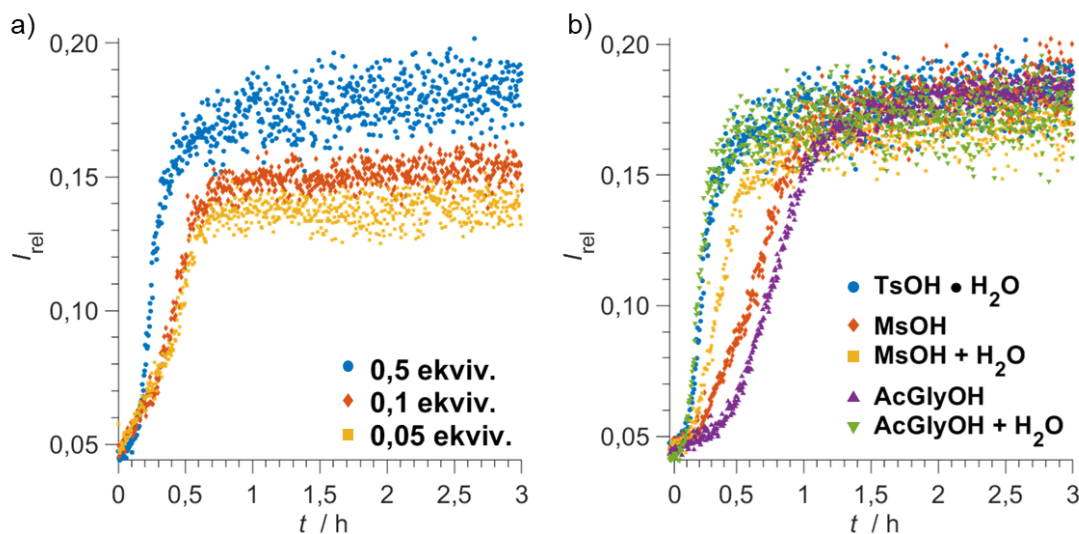
^aReakcijski uvjeti: 30 Hz, 3 sata, 14 mL PMMA posudica, WC(Ni) kuglica ($d = 6$ mm, $m = 1,7$ g), **1** (104,5 mg, 0,40 mmol), PBA (63,4 mg, 0,52 mmol), **K1** (5 mol%), K₂CO₃ (0,96 mmol), SiO₂ (250 mg), aditiv (n ekviv.). ^bNMR iskorištenje s obzirom na **1**. ^cNMR iskorištenje s obzirom na PBA. ^d0,10 ekviv. aditiva. ^e12 sati mljevenja s 0,10 ekviv. aditiva. ^f2,4 ekviv. aditiva. ^gLAG-H₂O (0,50 ekviv. H₂O uz 0,50 ekviv. aditiva). ^h0,05 ekviv. aditiva. (n.u. - nije uočeno).



Slika 34. Promjene intenziteta Ramanove vrpce pri 1599 cm^{-1} tijekom reakcije **1** (0,4 mmol), PBA (0,52 mmol), **K1** (5 mol %, 0,02 mmol) i K_2CO_3 (0,96 mmol) uz SiO_2 (250 mg) i dodatak a) LAG aditiva (0,5 ekviv.), i b) različite količine H_2O (0, 0,5 i 2,4 ekviv.).

Korištenje kiselina kao aditiva u proučavanom sustavu dovelo je do povećanja iskorištenja koje je usporedivo za sve korištene kiseline bez obzira na njihovu pK_a vrijednost i agregatno stanje (tablica 5, unosi 10-14). Utjecaj količine dodane kiseline ispitan je korištenjem različitih količina TsOH. Osim postupnog povećanja iskorištenja, iz reakcijskih je profila vidljivo kako dolazi do značajnog skraćenja indukcijuskog perioda reakcije (slika 35a). Obzirom da je TsOH u monohidratnoj formi, testiran je utjecaj dodatka vode u reakciju uz bezvodnu sulfonsku kiselinu MsOH. Dodana je ekvimolarna količina vode u odnosu na aditiv te je također primijećeno ubrzanje reakcije. Navedeno se može pripisati kombinaciji čimbenika koji utječu na aktivaciju samog katalizatora **K1** te transmetalaciju.^{8,51,160,161}

Nadalje, monozaštićene aminokiseline, koje su efikasni promotori reakcija kataliziranim paladijevim spojevima, posebice **K1**,^{162,163} ispitane su kao aditivi. Ostvarena iskorištenja su usporediva s onima dobivenim s ostalim kiselinama (tablica 13-14), dok je indukcijuski period nešto duži (slika 35b). Dodatak vode ponovno je pokazao ubrzanje reakcije skraćenjem indukcijuskog perioda te je dobiven reakcijski profil usporediv s onim za reakciju uz TsOH. Korištenjem monozaštićenih aminokiselina vjerojatno je olakšana aktivacija **K1** formiranjem monodentatnih i/ili bidentatnih koordinacijskih spojeva.^{160,161,163}



Slika 35. Promjene intenziteta Ramanove vrpce pri 1599 cm^{-1} tijekom reakcije **1** (0,4 mmol), PBA (0,52 mmol), **K1** (5 mol %, 0,02 mmol), K_2CO_3 (0,96 mmol) uz SiO_2 (250 mg) i dodatak a) različitih količina TsOH (0,05, 0,1 i 0,5 ekviv.); i b) različitih kiselina (0,5 ekviv.) s i bez dodatka H_2O kao LAG aditiva (0,5 ekviv.).

4.2.6. Suzuki-Miyaurova reakcija ostalih supstrata

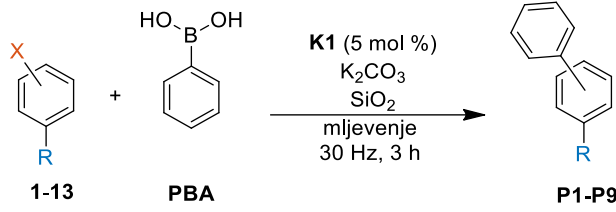
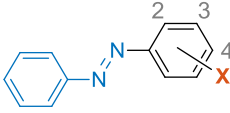
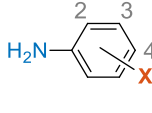
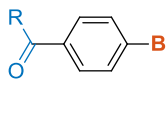
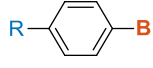
Nakon ispitivanja SM reakcije na modelnom supstratu **1** ispitani su drugi organski supstrati pri čemu je varirana pozicija (*o*-, *m*-, *p*-) i vrsta halogenog supstituenta ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) na azobenzenu. Sve reakcije su praćene Ramanovom spektroskopijom *in situ*, no nažalost, za većinu provedenih reakcija zbog slabe kvalitete dobivenih podataka i/ili velike sličnosti spektara supstrata i produkata nije bilo moguće konstruirati reakcijske profile.

Najveća iskorištenja za azobenzeneske SM supstrate dobivena su s azobenzenima bromiranim u 4- i 3-položaju (supstrati **1** i **3**), dok je korištenjem 2-bromo derivata **5** iskorištenje reakcije bilo dosta niže (tablica 6). Navedeno je pripisano steričkim faktorima koji su također bitni za reakciju supstrata **10**.

Jodirani supstrati (**3** i **8**) dali su niska iskorištenja, dok su reakcije kloriranih derivata bile neuspješne što je pokazalo kako je ovdje opisani mehanokemijski pristup u potpunosti neprimjenjiv za provedbu SM reakcija klorosupstituiranih supstrata. Kako prilikom oksidativne adicije supstrata na paladij dolazi do pucanja veze C-X , različita reaktivnost supstrata u literaturi se pripisuje različitim energijama pucanja veza C-X , te formiranjem paladijevih vrsta različitih energija i stabilnosti u katalitičkom ciklusu.^{2,164,165}

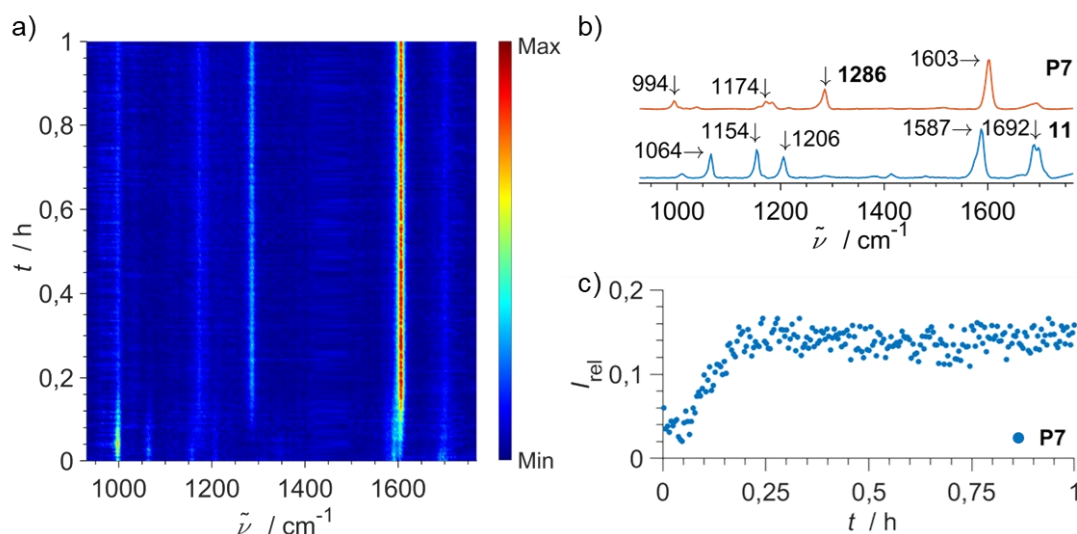
Supstrati s elektron-odvlačećim (engl. *electron-withdrawing*, EWG) supstituentima (**11-13**) gotovo su se kvantitativno transformirali u željene produkte u kratkom vremenu (manje od 1 h, tablica 6). Navedeno je objašnjeno slabom vezom C–Br te time olakšanim procesom oksidativne adicije supstrata na paladij.

Tablica 6. SM reakcija supstrata **1-13** uz različite katalizator **K1**^a

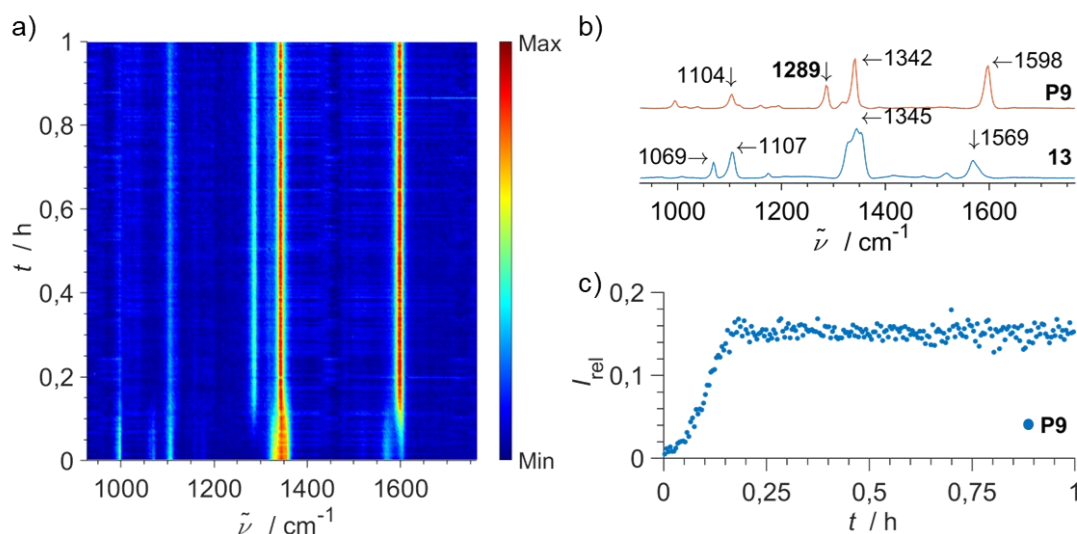
		
		
1: 4-Br, 44 %, ^b 84 % (81 % ^c) (P1) 2: 4-Cl, <1 % (P1) 3: 4-I, 17 % (P1) 4: 3-Br, 87 % (81 % ^c) (P2) 5: 2-Br, 62 % (58 % ^c) (P3)	6: 4-Br, 55 % (52 % ^c) (P4) 7: 4-Cl, <1 % (P4) 8: 4-I, 7 % (P4) 9: 3-Br, 78 % (75 % ^c) (P5) 10: 2-Br, 66 % (63 % ^c) (P6)	11: R = H, 99 % ^b (97 % ^c) (P7) 12: R = CH ₃ , 96 % ^b (93 % ^c) (P8)  13: R = NO ₂ , >99 % ^b (98 % ^c) (P9)

^aReakcijski uvjeti: 30 Hz, 3 sata, 14 mL PMMA posudica, WC(Ni) kuglica ($d = 6$ mm, $m = 1,7$ g), **1** (104,5 mg, 0,40 mmol), PBA (63,4 mg, 0,52 mmol), **K1** (5 mol %), K₂CO₃ (0,96 mmol), SiO₂ (250 mg). ^b1 sat. ^cIskorištenje nakon izolacije produkta.

Praćenje reakcija Ramanovom spektroskopijom *in situ* supstrata s elektron-odvlačećim funkcionalnim skupinama pokazalo je veoma brze transformacije u produkt pri čemu su brzine reakcija bile usporedive bez obzira na svojstva elektron-odvlačeće skupine. Reakcijski su profili dobiveni praćenjem vrpce pri 1286 cm⁻¹ za reakciju supstrata **11** odnosno 1289 cm⁻¹ za onu supstrata **13** (slika 36). Prema dobivenim rezultatima, reakcije završavaju nakon otprilike 20 minuta mljevenja, dok reakcijski međuprodukti nisu uočeni. Podaci dobiveni praćenjem SM reakcija ostalih korištenih supstrata prikazani su na slikama D2-5.



Slika 36. a) 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* reakcije **11** (0,4 mmol), PBA (0,52 mmol), **K1** (5 mol %, 0,02 mmol) i K₂CO₃ (0,96 mmol) uz SiO₂ (250 mg); b) Ramanovi spektri supstrata **11** i produkta **P7** prikupljeni *ex situ* s označenim karakterističnim vrpčama; c) promjene intenziteta Ramanove vrpce pri 1289 cm⁻¹ tijekom reakcije.



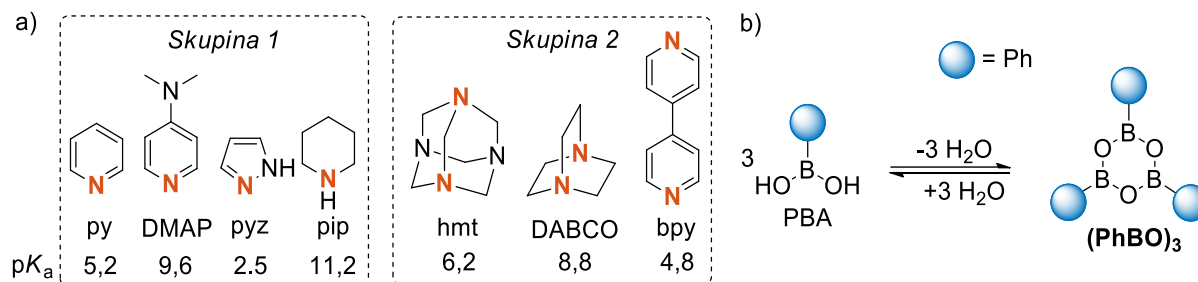
Slika 37. a) 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* reakcije **13** (0,4 mmol), PBA (0,52 mmol), **K1** (5 mol %, 0,02 mmol) i K₂CO₃ (0,96 mmol) uz SiO₂ (250 mg); b) Ramanovi spektri supstrata **13** i produkta **P9** prikupljeni *ex situ* s označenim karakterističnim vrpčama; c) promjene intenziteta Ramanove vrpce pri 1289 cm⁻¹ tijekom reakcije.

4.3. Fenilboronska kiselina u čvrstom stanju

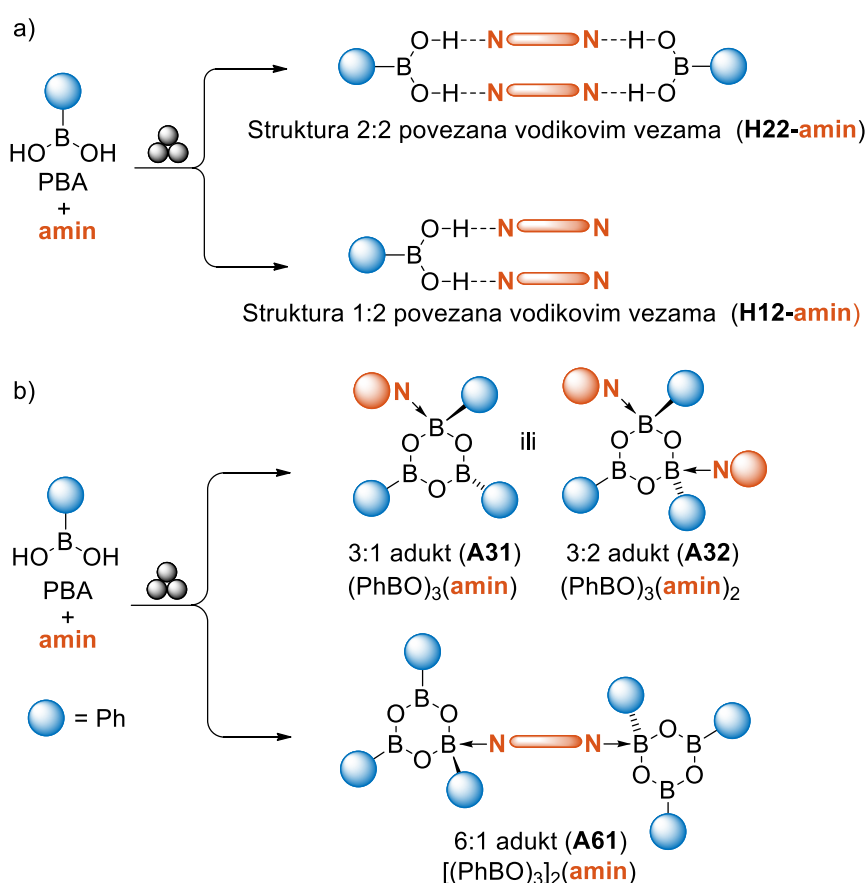
Boronske kiseline, osim u SM reakciji, često su korištene kao arilacijski reagensi u različitim reakcijama poput bakrom kataliziranog Chan-Lamova¹⁶⁶ spajanja amina ili alkohola te u Petasisovoj (borono-Mannichovoj) reakciji.¹⁶⁷ Rezultati dobiveni provedbom SM reakcije u čvrstom stanju uz prisutnost amina kao baza ili aditiva pokazali su kako njihovim korištenjem dolazi do kompeticije SM reakcije i trimerizacije boronske kiseline uz formiranje boroksinskih B←N adukata što nije izraženo u otopini.¹⁵⁸ Ispitivanje reaktivnosti boronskih kiselina u čvrstom stanju tako je od iznimnog interesa kako bi se ispitala primjenjivost mehanokemijskih metoda za provedbu reakcija različitih amina ili supstrata funkcionaliziranih amino skupinama uz boronske kiseline kao reagentse.

Primjenjivost korištenja amina kao aditiva ili supstrata te reaktivnost fenilboronske kiseline u čvrstom stanju ispitana je provedbom mehanokemijskih reakcija PBA i niza strukturno različitih amina (aromatski/alifatski, sekundarni/tercijarni) čije su pK_a vrijednosti u rasponu 4,8-11,2. Korišteni amini podijeljeni su u dvije skupine uzimajući u obzir mogućnost formiranja različitih tipova produkata (slika 38a). Mehanokemijske reakcije provedene su u različitim stehiometrijskim omjerima PBA i amina (3:1, 3:2 i 6:1) u NG i LAG uvjetima (MeOH i aceton) te su praćene Ramanovom spektroskopijom *in situ*. Korišteni reakcijski uvjeti prikazani su u tablici 1. Produkti reakcija okarakterizirani su difrakcijom rendgenskog zračenja na praškastom uzorku, spektroskopijom NMR te usporedbom eksperimentalnih i teorijskih Ramanovih spektara.

Najprije je ispitana mehanokemijska reakcija trimerizacije PBA u trifenilboroksin, **(PhBO)₃** (slika 38b) te hidroliza **(PhBO)₃** mljevenjem uz dodatak 3 ekvivalenta vode (LAG s vodom). Analiza podataka dobivenih praćenjem reakcija *in situ* Ramanovom spektroskopijom i difrakcijom na praškastom uzorku pokazala je da ne dolazi do reakcije trimerizacije u slučaju mljevenja PBA (slika D6b), dok pri mljevenju **(PhBO)₃** u prisutnosti vode dolazi do kvantitativne pretvorbe **(PhBO)₃** u PBA (slika D6a).



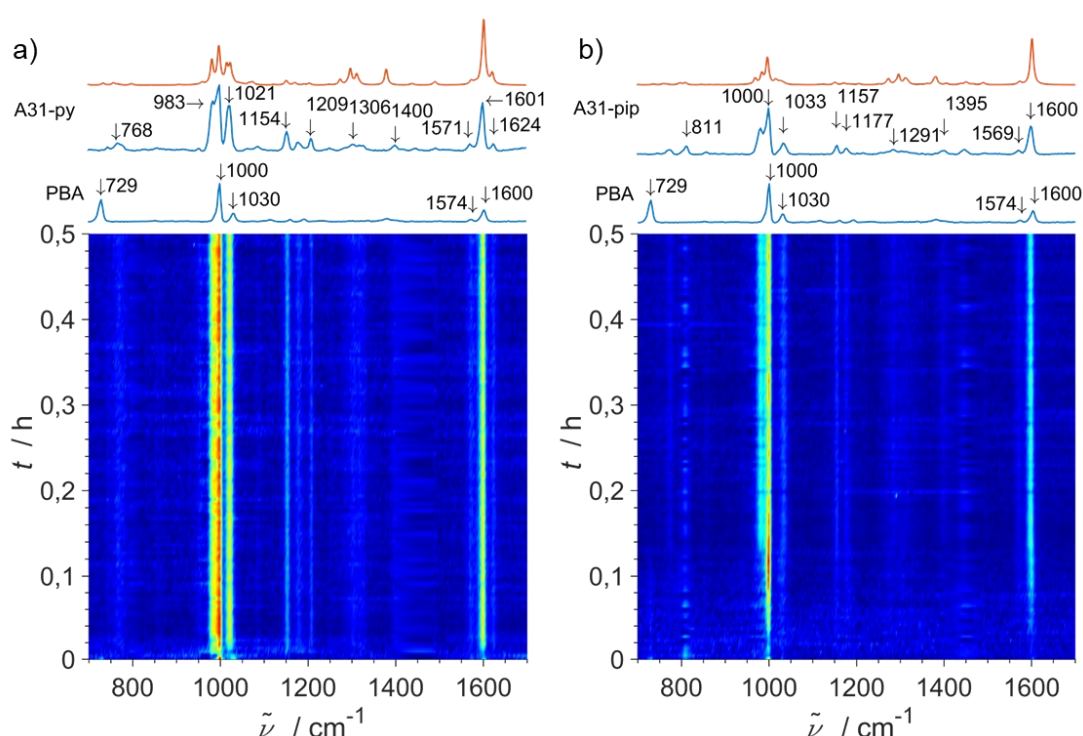
Slika 38. a) Korišteni amini te pripadajuće pK_a vrijednosti, b) shema reakcije trimerizacije PBA.



Slika 39. Shematski prikaz mehanokemijskih reakcija i mogućih produkata reakcija PBA s aminima u primjenjenim reakcijskim uvjetima: a) strukture povezane vodikovim vezama, i b) strukture mogućih B←N adukata.^{6,139,141,142,144–147}

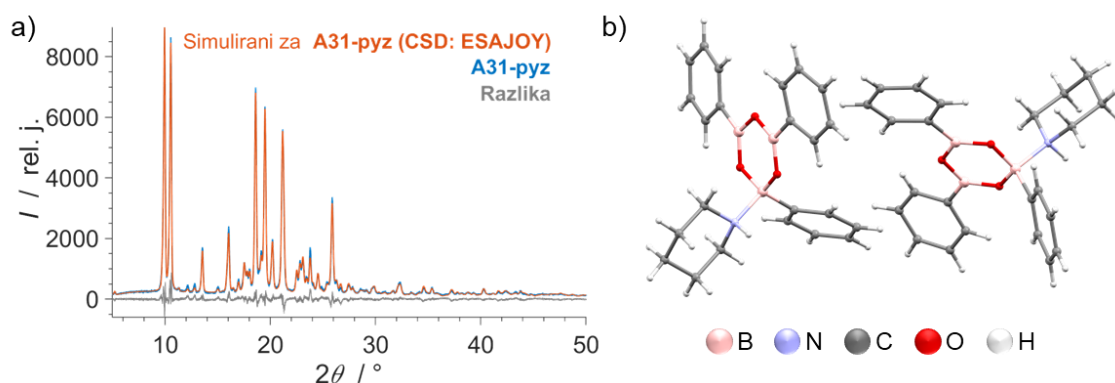
Istraživanje je započeto suhim mljevenjem PBA (3 ekviv.) s py (1 ekviv.) uz praćenje reakcije Ramanovom spektroskopijom. Analiza rezultata dobivenih *in situ* pokazala je kako je reakcija iznimno brza (slika 40a), dok je analiza difraktograma pokazala kako dolazi do

kvantitativnog nastanka adukta **A31-py**. Eksperimentalni i računati Ramanovi spektri reaktanata i produkata odlično se slažu. Prilikom reakcije dolazi do nastanka intenzivnih vrpce **A31-py** pri 983, 1021, 1154 i slabe vrpce na 1209 cm^{-1} te nestanka vrpce pri 729 cm^{-1} karakteristične za PBA. Reakcija unaprijed priređenog **(PhBO)**₃ (1 ekviv.) i py (1 ekviv.) dala je isti rezultat. Praćenje *in situ* reakcija pyz i pip pokazalo je da je za te amine potrebno nešto dulje vrijeme za kvantitativno nastajanje produkta u usporedbi s py. Točnije, potrebno je oko 15 min za pyz i pip u odnosu na 5 min za py. I ovdje je dobiveno odlično slaganje eksperimentalnih i računatih Ramanovih spektara B←N adukta.



Slika 40. 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* reakcije PBA (1,5 mmol) s a) py (0,5 mmol) i b) pip (0,5 mmol) s prikazanim *ex situ* prikupljenim (plavo) i računatim spektrima (crveno) na kojima su označene karakteristične vrpce reaktanata i produkta.

Kvantitativni nastanak **A31-pyz** potvrđen je usporedbom difraktograma reakcijske smjese i difraktograma poznate strukture (CSD: ESAJOY)¹⁴¹ Rietveldovom analizom (slika 41a). Za **A31-pip** priređen je jedinični kristal kojemu je riješena molekulska i kristalna struktura (CSD: TOLVOJ, slika 41b)⁷ te je potom kvantitativna transformacija PBA i pip u **A31-pip** potvrđena usporedbom difraktograma reakcijske smjese nakon mljevenja i difraktograma riješene strukture.



Slika 41. a) Rietveldovo utočnjavanje za spoj **A31-pyz** i b) struktura spoja **A31-pip**.

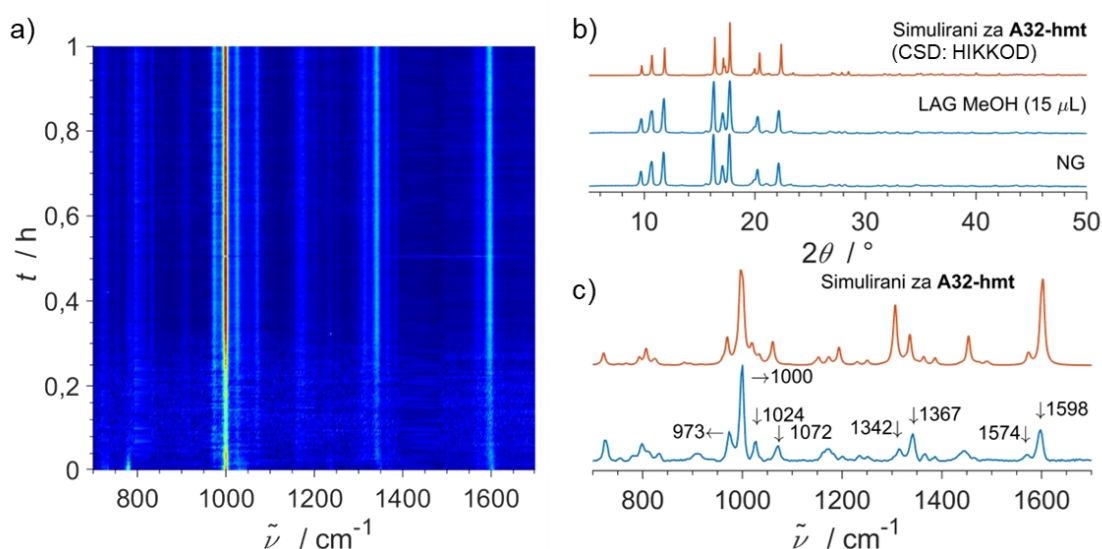
Reakcije s pip-om i DMAP-om provedene su i u omjeru reaktanata 3:2 koji bi mogao dovesti do nastanka adukta **A32**. U slučaju praćenja reakcije PBA i DMAP-a u omjeru 3:2 Ramanovom spektroskopijom *in situ* uočena je pojava nove intenzivne vrpce pri 1300 cm^{-1} za koju je pomoću računatih Ramanovih spektara pokazano da je karakteristična za formiranje adukata **A32** (slika D7). Difraktogrami praha reakcijskih smjesa dobivenih LAG mljevenjem PBA:pip u omjeru 3:2 uz dodatak metanola ili acetona pokazali su da dolazi do isključivo **A31-pip** adukta. Prilikom NG reakcije uočeno je većinsko formiranje **A31-pip** uz pojavu nove kristalne faze koja bi mogla biti **A32-pip** no, nažalost, izolacija tog spoja nije bila uspješna.

Praćenjem reakcija svih amina skupine 1 Ramanovom spektroskopijom *in situ* i difrakcijom na prahu *ex situ* nisu uočeni reakcijski međuprodukti ili strukture povezane vodikovim vezama što upućuje na iznimno brzu pretvorbu PBA u **(PhBO)₃** koja je prethodila nastajanju koordinacijske veze između bora u boroksinu i dušikova atoma amina. Ovdje je važno napomenuti da su računski rezultati pokazali kako su adukti amina i PBA nestabilni.

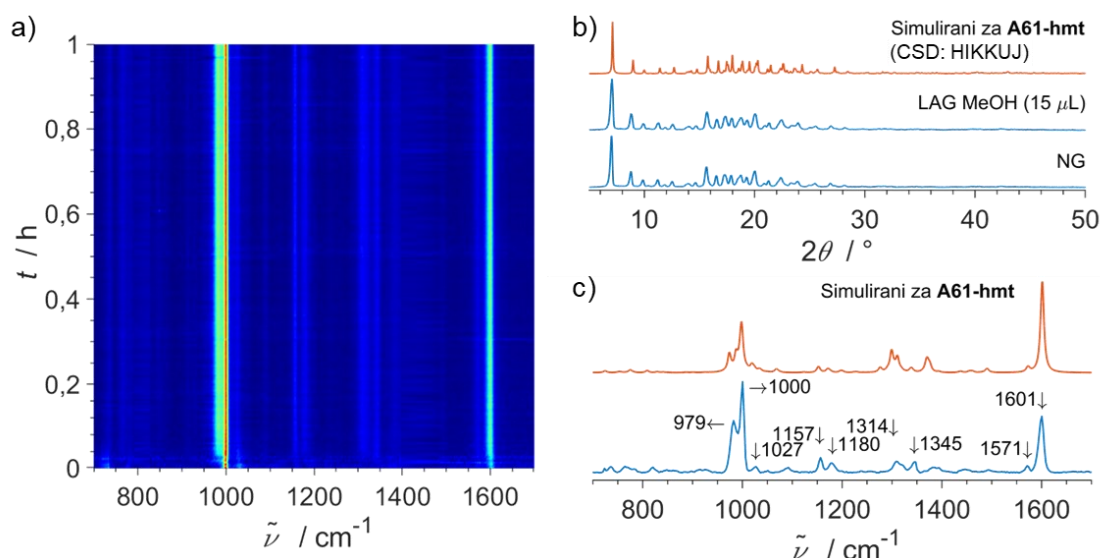
U nastavku su provedene reakcije PBA s aminima iz skupine 2. Kao što je prikazano na slici 39. ovi amini mogu dati različite vrste povezane vodikovim vezama (**H12** i **H22**) te adukte **A31**, **A32** i **A61**. Stoga su u istraživanju korišteni omjeri amina i PBA u kojima bi moglo doći do nastanka čistih faza.

Najprije su suho mljeveni PBA i heksametilentetramin (hmt) u omjeru 3:1. Praćenje reakcije Ramanovom spektroskopijom *in situ* pokazalo je nastanak smjese produkata zbog pojave veoma širokih vrpce u području oko 1350 cm^{-1} te nerazlučenih vrpce oko 1000 cm^{-1} . Rietveldova analiza dobivene reakcijske smjese potvrdila je da se radi o smjesi **A32-hmt** i **A61-hmt** u omjeru 70:30. Primjenom LAG metode (MeOH i aceton) omjeri produkata nisu se značajno promijenili (tablica 1). Reakcije PBA i hmt u omjerima 3:2 i 6:1 dale su kvantitativno

A32-hmt (slika 42a) odnosno **A61-hmt** (slika 43a) što je potvrđeno Rietveldovom analizom difraktograma praha reakcijske smjese (CSD **A32-hmt**: HIKKOD¹⁴⁵, slika D20a, CSD **A61-hmt**: HIKKUJ¹⁴⁵, slika D20b). Osim toga, eksperimentalni Ramanovi spektri produkata slažu se s računatim spektrima (slike 42c i 43c). Kako bi se ispitala mogućnost pretvorbe jednog adukta u drugi provedena je reakcija **A32-hmt** i **PBA** u omjeru 1:9 te je praćenjem *in situ* Ramanovom spektroskopijom pokazano kako dolazi do brze transformacije **A32-hmt** u **A61-hmt** (slika D8).

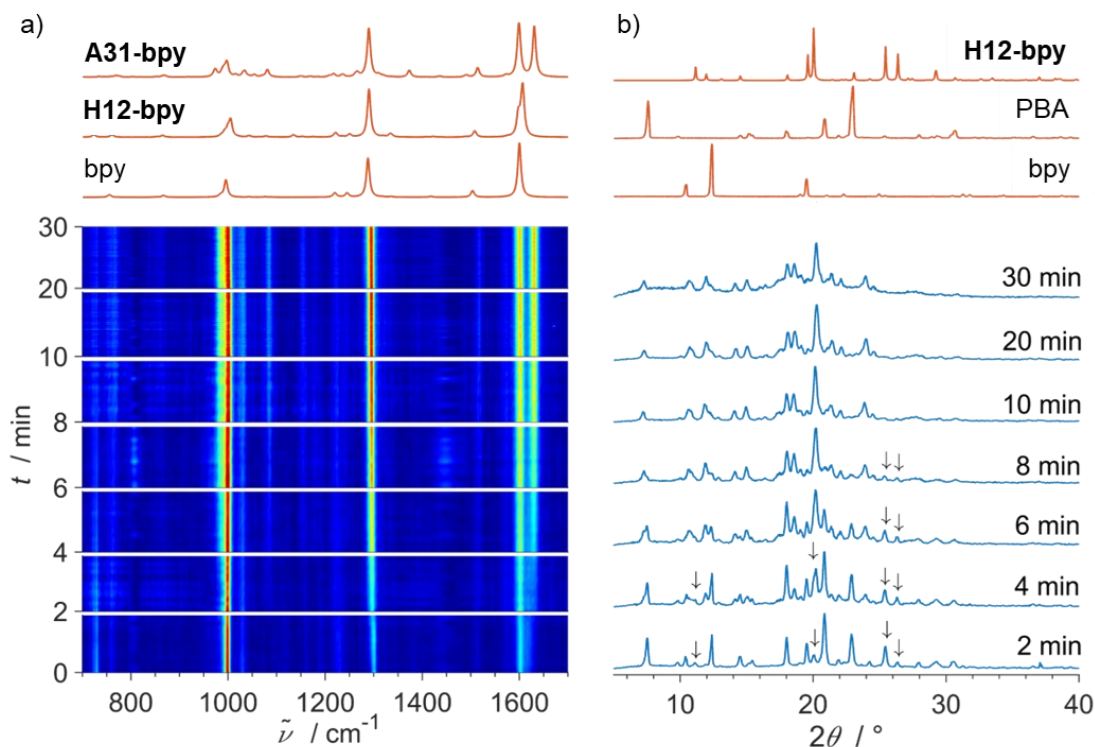


Slika 42. a) 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* suhog mljevenja PBA (1,5 mmol) i hmt (1,0 mmol), b) difraktogrami reakcijskih smjesa dobivenih suhim i LAG-MeOH mljevenjem PBA (1,5 mmol) i hmt (1,0 mmol) (plavo) i **A32-hmt** (crveno), c) eksperimentalni (plavo) i računati (crveno) Ramanovi spektri **A32-hmt** s označenim karakterističnim vrpčama.



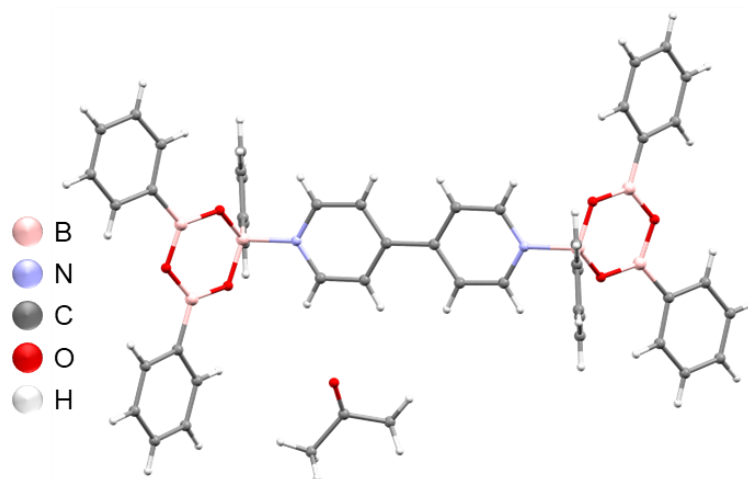
Slika 43. a) 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* suhog mljevenja PBA (3,0 mmol) i hmt (0,5 mmol), b) difraktogrami reakcijskih smjesa dobivenih suhim i LAG-MeOH mljevenjem PBA (3,0 mmol) i hmt (0,5 mmol) (plavo) i **A61-hmt** (crveno), c) eksperimentalni (plavo) i računati (crveno) Ramanovi spektri **A61-hmt** s označenim karakterističnim vrpčama.

Analizom podataka dobivenih Ramanovim praćenjem *in situ* reakcije između PBA i bpy u omjeru 3:1 i analizom reakcijske smjese difrakcijom na prahu utvrđen je nastanak adukta **A31-bpy**. U prvim minutama mljevenja dolazi do blagog proširenja Ramanove vrpce koja odgovara slobodnom bpy prema višim valnim brojevima (slika 44a). Na temelju podataka iz literature i računatih Ramanovih spektara vrsta vezanih vodikovim vezama, pretpostavljeno je kako dolazi do formiranja neke od struktura povezane vodikovim vezama. Stoga su PBA i bpy mljeveni suho i uz dodatak tekućine (MeOH i aceton) u omjerima 1:1 i 1:2. U omjeru reaktanata 1:2 došlo je do kvantitativnog nastanka **H12-bpy**, dok je u omjeru 1:2 dobivena smjesa **H12-bpy** i **A31-bpy**. Iz tog je razloga provedeno praćenje difrakcijom na prahu *ex situ* reakcije PBA i bpy u omjeru 3:1 te je utvrđeno kako već nakon 2 minute mljevenja dolazi do formiranja kristalne faze koja odgovara strukturi **H12-bpy**. Time je potvrđeno kako se nastajanje boroksinskog B←N adukta odvija preko međuprodukta povezanog vodikovim vezama. Nadalje, u reakciji PBA i **H12-bpy** nastao je **A31-bpy**.



Slika 44. a) 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* reakcije PBA (1,5 mmol) i bpy (0,5 mmol) s računatim Ramanovim spektrima bpy, **H12-bpy** i **A31-bpy**, b) praćenje iste reakcije difrakcijom na prahu *ex situ* uz prikazane difraktograme za bpy, PBA i **H12-bpy** pri čemu strelice označavaju difrakcijske maksimume važne za praćenje reakcije.

Prema praćenju *in situ*, mljevenje PBA i bpy u omjeru 6:1 uz dodatak MeOH ili acetona dalo je **A61-bpy**. Prekristalizacijom dobivene reakcijske smjese iz acetona dobiveni su jedinični kristali monosolvata **A61-bpy**·aceton kojemu je određena molekulska i kristalna struktura (slika 45). Za razliku od LAG reakcija, u Ramanovim spektrima snimljenima *in situ* tijekom suhog mljevenja u omjeru reaktanata 6:1 nisu se izgubile vrpce slobodne PBA. Prisustvo PBA također je utvrđeno i difrakcijom na prahu (slika D15). Dakle, suhim mljvenjem većinski nastaje **A31-bpy**. Računati Ramanovi spektri bitni u analizi spektara ovoga sustava pokazali su razlike u intenzitetima vrpce pri 1635 i 1600 cm^{-1} između **A31-bpy** i **A61-bpy** pri čemu je veći intenzitet vrpce pri 1635 cm^{-1} karakterističan za **A61-bpy** (slika D10).



Slika 45. Struktura spoja **A61-bpy**·aceton.

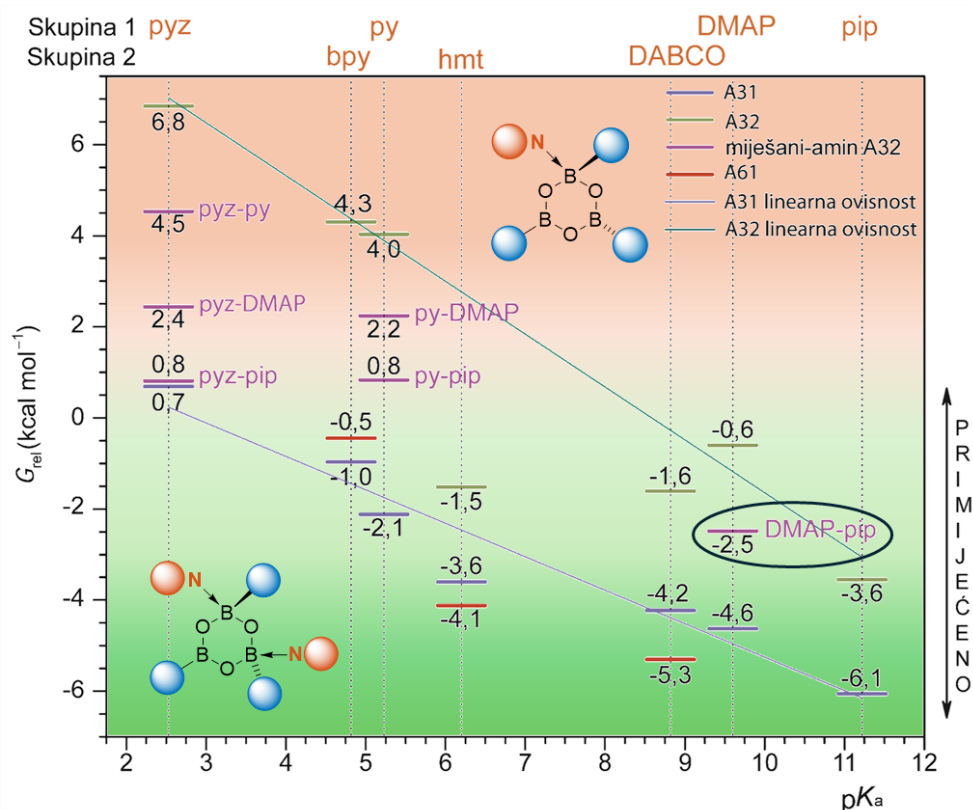
Pregled je literature pokazao da u slučaju reakcije PBA i DABCO-a može doći do formiranja različitih adukata (**A31-DABCO**, **A32-DABCO** i **A61-DABCO**). Stoga su reakcije s tim aminom provedene u omjerima prikladnim za nastanak sva tri tipa adukta.

Praćenje suhog mljevenja u omjeru 6:1 pokazalo je dobro slaganje s računatim spektrom za **A61-DABCO** (slika D9). Slično je bilo za LAG reakcije uz dodatak MeOH ili acetona pri čemu su dobivene krutine s velikim udjelom amorfne faze što je omelo analizu smjese difrakcijom na prahu.

U Ramanovim spektrima prikupljenima tijekom LAG reakcije u omjeru 3:2 uz dodatak acetona nastale se nove vrpce koje se slažu s računatim Ramanovim spektrima za **A32-DABCO**, dok je analiza prikupljenih difraktograma *ex situ* pokazala kako se oni razlikuju od onih dobivenih za omjer 6:1 što bi ukazivalo na nastanak **A32-DABCO** koji nije mogao dalje biti okarakteriziran.

Analiza Ramanovih i IR spektara reakcija u omjeru 3:1 pokazala je da se vjerojatno radi o smjesi **A32-DABCO** i **A61-DABCO** kao što je bio slučaj u reakcijama PBA i hmt-a.

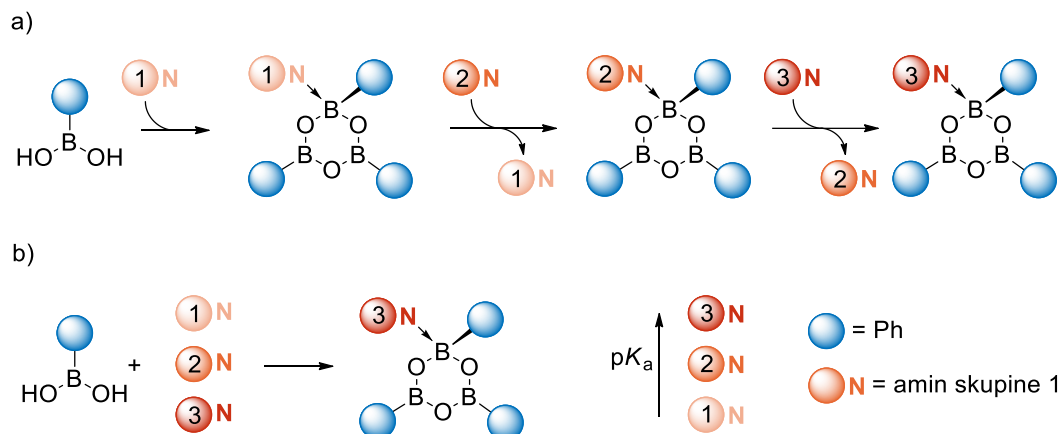
Nadalje, uočeno je da se računata stabilnost $B \leftarrow N$ adukata povećava s porastom pK_a vrijednosti amina što se može objasniti nastankom jače veze $B \leftarrow N$ s bazičnijim aminom (slika 46).



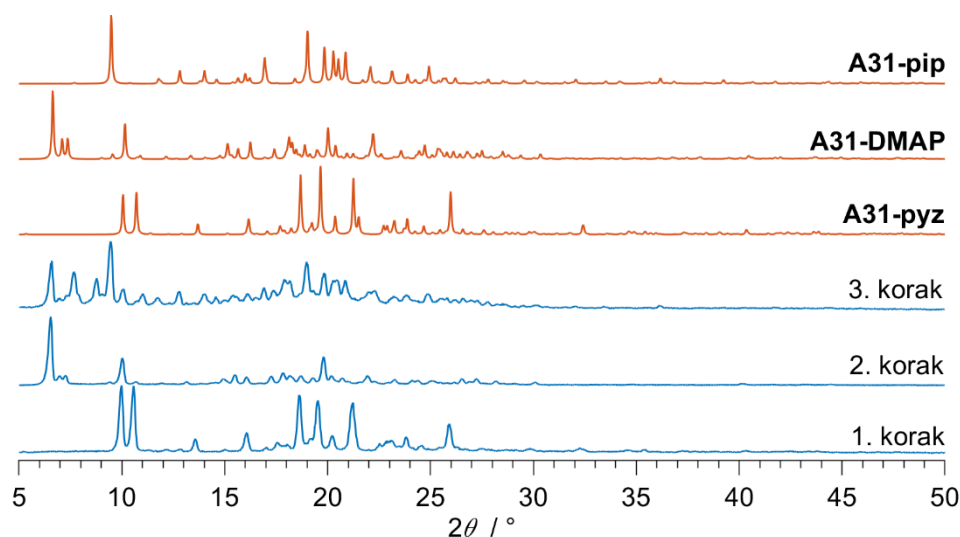
Slika 46. Ovisnost računatih relativnih stabilnosti adukata **A31-amin**, **A32-amin** i **A61-amin** (B3LYP-D3(bj)/def2tzvp/PCM-aceton) o pK_a vrijednosti korištenih amina koja je približno linearna za spojeve tipa **A31-amin** ($G_{\text{rel}} = -(0,73 \pm 0,08)pK_a + (2,09 \pm 0,63)$) i tipa **A32-amin** s dva ista amina skupine 1 ($G_{\text{rel}} = -(1,16 \pm 0,08)pK_a + (10,0 \pm 0,6)$).

Stoga su provedeni kompeticijski eksperimenti u svrhu ispitivanja je li bazičnost korištenih amina ključan faktor za formiranje boroksinških adukata i njihovu stabilnost. Kompeticijski eksperimenti provedeni su kao reakcije u više koraka (slika 47a) te kao reakcije u jednom koraku (slika 47b) s aminima skupine 1 kako bi se izbjeglo potencijalno formiranje strukturno različitih produkata i uz korištenje jednog tekućeg amina (od tri) izbjegavajući pritom značajno lijepljenje reakcijskih smjesa. Kao reaktant je odabran adukt s aminom najmanje bazičnosti, **A31-pyz**, te je nakon njegove pripreve u reakcijsku smjesu uz jednu kuglicu za mljevenje dodana ekvimolarna količina py-a. Nakon sat vremena mljevenja analiza dobivene reakcijske smjese difrakcijom rendgenskog zračenja na polikristalnom uzorku pokazala je kvantitativnu pretvorbu **A31-pyz** adukta u **A31-py** (slika 48). Dodatkom DMAP-a i nastavkom mljevenja utvrđena je pretvorba u **A31-DMAP**. Reakcijom **A31-DMAP** s ekvimolarnom količinom pip-a, dobivena je reakcijska smjesa u kojoj su detektirani i neizreagirani reaktant **A31-DMAP** i

željeni produkt **A31-pip**. Dodatakom manje bazičnog amina na adukt amina veće bazičnosti nije došlo do izmjene početno vezanog amina u skladu s ostalim opisanim rezultatima.

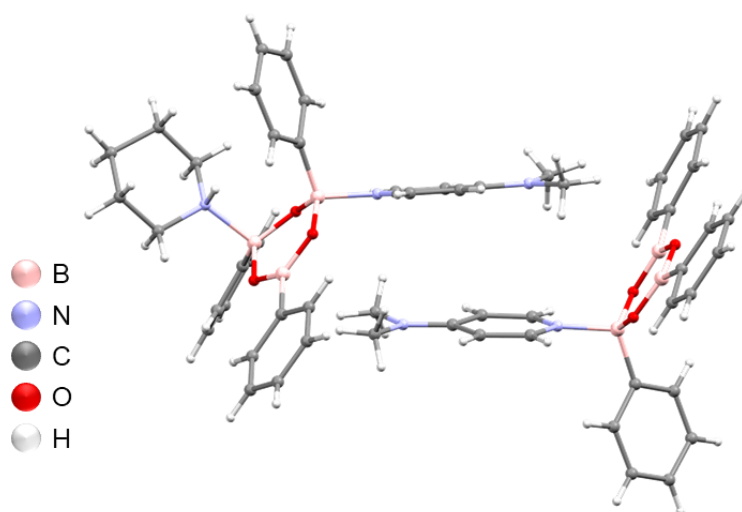


Slika 47. Shema kompeticijskih eksperimenata a) u više koraka i b) u jednom koraku.



Slika 48. Usporedba difraktograma reakcijskih smjesa nakon svakog koraka ispitivanja vezanja amina na PBA (plavo) sa simuliranim difraktogramima spojeva **A31-pyz**, **A31-DMAP** i **A31-pip** (crveno).

Kako bi se dobila kvantitativna transformacija **A31-DMAP** u **A31-pip** povećan je unos energije u sustav korištenjem dvije kuglice za mljevenje. U spektrima reakcijske smjese uočene su nove Ramanove vrpce pri oko 1300 cm^{-1} karakteristične za adukte **A32** te se nova kristalna faza pojavila u difraktogramu reakcijske smjese (slika 48). Prekristalizacijom sirove reakcijske smjese dobiveni su jedinični kristali **A32-A31** te im je određena molekulska i kristalna struktura (slika 49). U asimetričnoj jedinici pronađena su dva različita adukta **A32-DMAP-pip** i **A31-DMAP**. Spoj **A32-DMAP-pip** predstavlja prvi strukturno okarakterizirani boroksinski adukt koji sadrži dva različita amina vezana na jedan boroksinski prsten. Dodatno, difraktogram reakcijske smjese **A31-DMAP** i pip-a slaže se sa simuliranim difraktogramom **A32-A31** (slika D20c). Praćenjem daljnjeg mljevenja reakcijske smjese nisu uočeni novi signali u Ramanovim spektrima ili nove kristalne faze u difraktogramu praha. Osim toga, **A32-A31** dobiven je i mljevenjem **A31-pip** s DMAP-om u omjeru 1:1 s jednom kuglicom za mljevenje te mljevenjem PBA s pip i DMAP u molarnom omjeru 6:1:2 sa samo jednom kuglicom za mljevenje.



Slika 49. Molekulska struktura spoja **A32-A31**.

Nakon opisane analize vezanja amina korak po korak, provedena je i reakcija u jednom koraku u svrhu dodatne potvrde teorijskih rezultata i određivanja afiniteta vezanja amina na boroksin. Analiza reakcijske smjese dobivene mljevenjem PBA (3 ekviv.) s tri amina (pyz, py i DMAP, svi po 1 ekviv.) Ramanovom i spektroskopijom IR te difrakcijom rendgenskog zračenja na praškastom uzorku pokazale su kvantitativni nastanak **A31-DMAP**. Mljevenje PBA uz pyz, DMAP i pip rezultiralo je, kao i u slučaju reakcija u više koraka, nastankom **A31-**

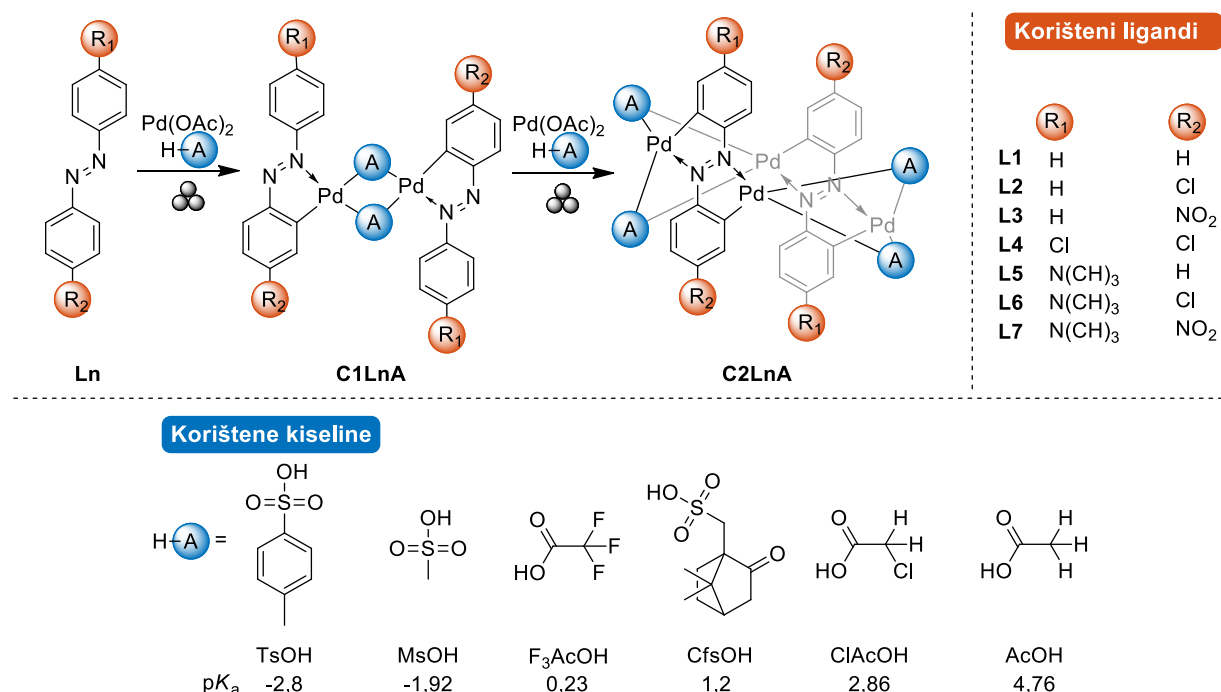
DMAP i **A31-pip** pri čemu je korištenjem dvije kuglice za mljevenje ponovno dobiven **A32-A31**.

Opisani su eksperimenti pokazali da je bazičnost amina presudan faktor za formiranje boroksinskih adukata u čvrstom stanju te je također potvrđeno kako se rezultati dobiveni DFT računima mogu pouzdano koristiti za dizajn reakcijskih uvjeta te predviđanje produkata reakcija i njihovih spektralnih karakteristika.

4.4. Sinteza paladiranih azobenzena u čvrstom stanju

S ciljem istraživanja primjenjivosti paladiranih azobenzena kao katalizatora Suzuki-Miyaurove reakcije u čvrstom stanju te utjecaja strukturnih i elektronskih parametara na njihovu aktivnost, pristupilo se daljnjem razvoju i optimizaciji njihove pripreve u čvrstom stanju s posebnim naglaskom na dipaladirane spojeve. Dosadašnja istraživanja uglavnom su koristila ligande aktivirane jakim donorskim skupinama, dok su korištenjem nesupstituiranog azobenzena i njegovih derivata s elektron-akceptorskim skupinama izolirana iskorištenja bila mala ili je reakcije bilo potrebno provoditi iznimno dugo.^{38,114,119} Također, važno je napomenuti kako se prilikom sinteze dipaladiranih kloridnih spojeva uobičajeno koristi veliki suvišak paladijevog prekursora što uvelike smanjuje primjenjivost razvijenih metoda u okvirima zelene kemije.¹¹⁹

Uočavanjem povoljnog utjecaja Brønstedovih kiselina korištenih kao aditiva u SM reakciji te u reakcijama aktivacije i regioselektivnog halogeniranja veze C–H nesupstituiranog azobenzena (**L1**)¹⁰ te 4-halogeniranih derivata azobenzena¹¹ pristupilo se detaljnom ispitivanju reakcije aktivacije veze C–H u 4,4'–supstituiranim derivatima azobenzena u prisustvu Brønstedovih kiselina različitih pK_a vrijednosti u čvrstom stanju (slika 50).



Slika 50. Shema mehanokemijske aktivacije veza C–H azobenzenskih derivata **L1**–**L7** u prisutnosti različitih Brønstedovih kiselina ($H-A$) s pripadajućim pK_a vrijednostima.

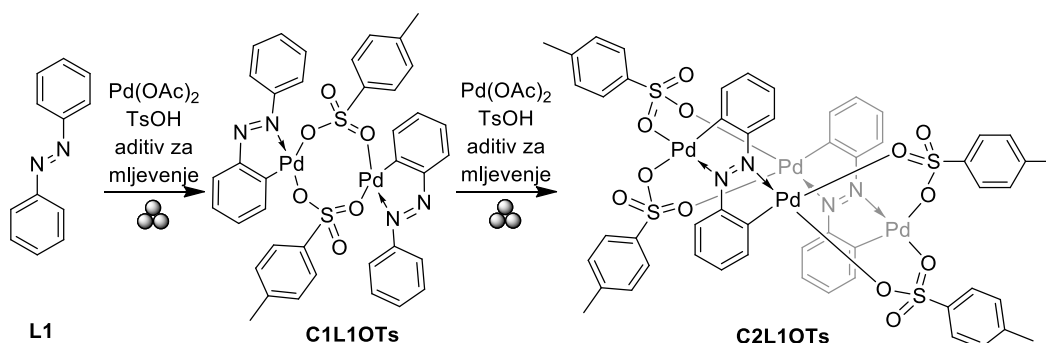
4.4.1. Optimizacija mehanokemijske aktivacije veza C–H azobenzena (**L1**)

Za početak ispitivanja odabran je nesupstituirani azobenzen (**L1**), *p*-toluensulfonska kiselina (TsOH) kao Brønstedova kiselina te paladijev(II) acetat kao izvor paladija, a kasnije su testirani i drugi derivati azobenzena i druge kiseline prema slici 50. Reakcije su provedene u omjeru reaktanata **Ln** : TsOH : Pd(OAc)₂ = 1 : 2,1 : 2,1 kako bi došlo do nastanka dipaladiranih tosilatnih azobenzenskih spojeva (**C2L1OTs**). Reakcija bez aditiva rezultirala je reakcijskom smjesom nepovoljne reologije za praćenje Ramanovom spektroskopijom *in situ* koja se lijepila po stijenkama posudice i kuglice za mljevenje. Kako bi se to izbjeglo, provedeno je ispitivanje pogodnih aditiva koji bi omogućili praćenje reakcije te izolaciju spoja u dobrim iskorištenjima.

Najprije je kao aditiv za mljevenje iskušan silikagel koji se pokazao kao odličan izbor za provedbu SM reakcije. Analiza spektara ¹H NMR nakon svega 1 sata mljevenja pokazala je kako je sav **L1** transformiran u željeni spoj **C2L1OTs**. Međutim, zbog veoma slabe topljivosti ovog tipa spojeva u većini organskih otapala osim jakih donorskih otapala poput DMSO-a i DMF-a te potencijalnog adsorbiranja spoja na silikagel, izolacija spoja bila je problematična pri čemu je spoj dobiven u tragovima (≈5 %).

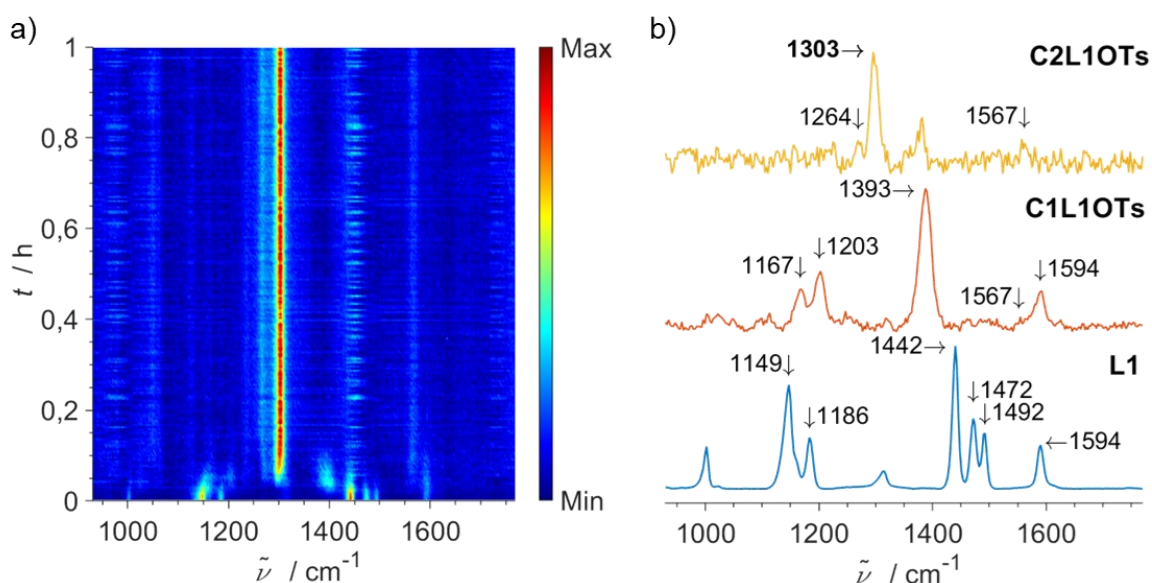
Sljedeći je testirani aditiv adamantan za koji je pretpostavljeno kako će biti kemijski inertan u primijenjenim reakcijskim uvjetima te da će zbog svoje dobre topljivosti u nepolarnim organskim otapalima biti moguće izolirati dipaladirani spoj iz reakcijske smjese ispiranjem. Iako je bilo potrebno produljiti vrijeme mljevenja zbog blagog lijepljenja reakcijske smjese, korištenje adamantana omogućilo je gotovo kvantitativnu izolaciju spoja **C2L1OTs** (98%).

Stoga je kao aditiv za mljevenje u slučaju praćenja *in situ* reakcija dodavan silikagel, dok je za pripremu i izolaciju spojeva korišten adamantan.



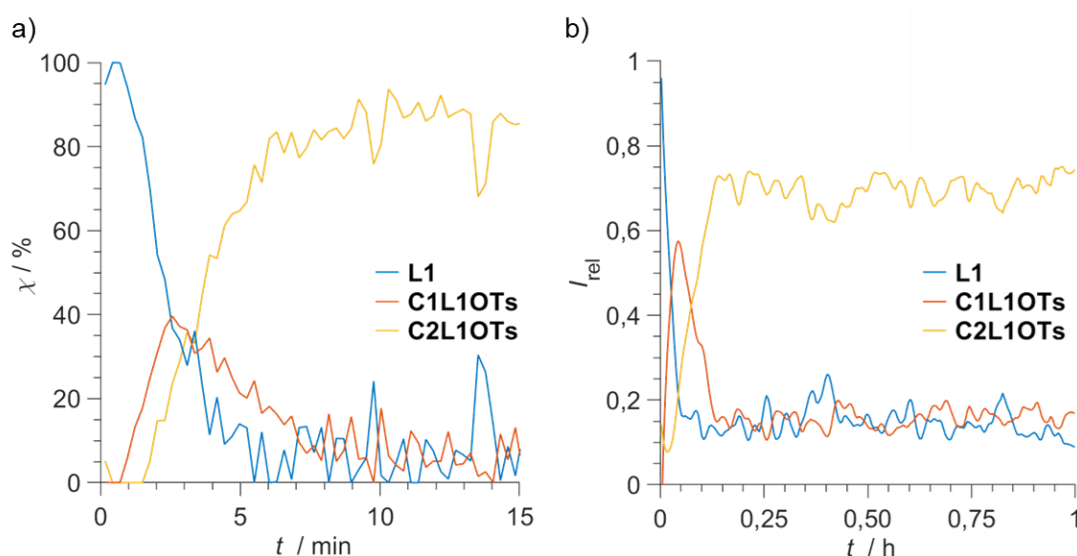
Slika 51. Shema mehanokemijske aktivacije veza C–H azobenzena uz Pd(OAc)₂ i TsOH.

Praćenje mehanokemijske aktivacije veze C–H azobenzena Ramanovom spektroskopijom *in situ* (slika 52a) pokazalo je kako dolazi do velikih promjena Ramanovih spektara već u prvim minutama mljevenja. U prvom koraku dolazi do značajnog pomaka vrpce **L1** koje odgovaraju istezanjima veze N=N pri 1442, 1472 i 1492 cm^{-1} na 1393 cm^{-1} te blagi pomak vrpce vezanih uz istezanja veza C–N s 1149 i 1186 cm^{-1} na 1167 i 1203 cm^{-1} . Nadalje, uz vrpce pri 1594 cm^{-1} koja odgovara istezanjima veza C=C u fenilnim prstenovima u **L1** pojavljuje se vrpca pri 1567 cm^{-1} koja odgovara istezanju veza C=C u paladiranom fenilnom prstenu. U sljedećem vidljivom reakcijskom koraku dolazi do pojave veoma intenzivne vrpce pri 1303 cm^{-1} te vrpce slabijeg intenziteta pri 1264 cm^{-1} koje odgovaraju istezanjima veze N=N u spoju **C2L1OTs**. Također, nestanak Ramanove vrpce pri 1594 cm^{-1} dodatno potvrđuje nastajanje veza Pd–C na oba fenilna prstena liganda **L1**. Praćenje *in situ* pokazalo je da se reakcija odvija preko međuprodukta, monopaladiranog spoja **C1L1OTs**.¹⁰ To je potvrđeno i spektrima ^1H NMR i Ramanovim spektrima neovisno pripremljenog spoja te dobrim slaganjem eksperimentalnih i računatih Ramanovih spektara za oba tipa paladiranih spojeva (**C1L1OTs** i **C2L1OTs**).



Slika 52. a) 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* reakcije **L1** (0,07 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,147 mmol) i TsOH (0,147 mmol) uz SiO_2 (130 mg), b) Ramanovi spektri liganda **L1**, monopaladiranog (**C1L1OTs**) i dipaladiranog (**C2L1OTs**) spoja prikupljeni *ex situ* s označenim karakterističnim vrpcoma.

Provedba PCA-MCR-ALS analize podataka dobivenih praćenjem *in situ* pokazala je da se napredak reakcije može opisati korištenjem tri komponente te da nisu pronađene ostale statistički značajne komponente. Na slici 53a prikazani su dobiveni molarni udjeli pojedinih reakcijskih komponenti pri čemu je za MCR-ALS modeliranje uzeto prvih 15 minuta trajanja reakcije. Nažalost, zbog velike brzine reakcije dolazi do nedovoljne vremenske razlučenosti spektra što dovodi do miješanja spektralnih doprinosa komponenti, posebno vezano za doprinos **C1L1OTs** komponente (slika D11). Iz tog je razloga praćenje napretka reakcije i usporedba s ostalim primijenjenim reakcijskim uvjetima provedena korištenjem vrpce pri 1303 cm^{-1} koja je opisana pseudo-Voigtovom funkcijom i čija je promjena praćena u vremenu (slika 53b). Neovisno o odabranoj metodi za izvođenje reakcijskih profila, pokazano je kako se druga paladacija odvija paralelno s prvom, odnosno, da reakcija dipaladacije započinje prije nego je sav ligand **L1** transformiran u **C1L1OTs** što je dobiveno provedbom reakcije liganda **L6** s $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ kao prekursorom bez dodatka Brønstedovih kiselina gdje je utvrđeno kako do dipaladacije dolazi nakon što je većina liganda transformirana u monopalandirani spoj.¹¹⁹

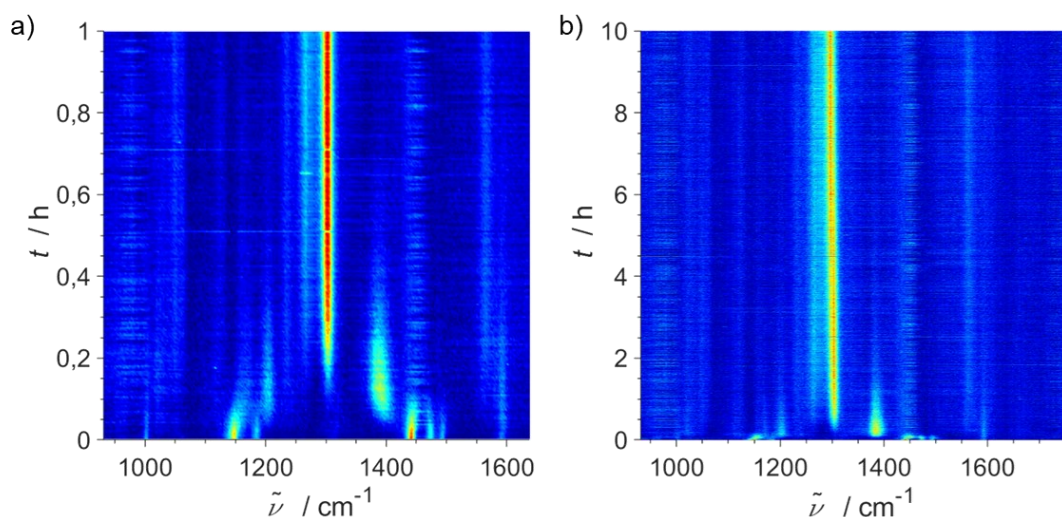


Slika 53. a) Reakcijski profil dobiven MCR-ALS analizom *in situ* podataka za mehanokemijsku reakciju **L1** (0,07 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,147 mmol) i TsOH (0,147 mmol) uz SiO_2 (130 mg), b) relativni intenziteti maksimuma pseudo-Voigtove funkcije za pojedinu vrstu (**C2L1OTs** pri 1303 cm^{-1} , **C1L1OTs** pri 1393 cm^{-1} , i **L1** pri 1472 cm^{-1}).

4.4.2. Utjecaj pK_a vrijednosti Brønstedovih kiselina na aktivaciju veze C–H azobenzena (**L1**)

Primjenjujući optimizirane reakcijske uvjete za pripremu spoja **C2L1OTs** pristupilo se ispitivanju utjecaja pK_a vrijednosti različitih Brønstedovih kiselina. Kiseline velikog raspona pK_a vrijednosti (-2,8 – 4,76, slika 50), koje su i krutine i tekućine, odabrane su kako bi se ispitaio utjecaj kiselosti i agregacijskog stanja korištene kiseline na brzinu reakcije. Praćenje reakcija Ramanovom spektroskopijom *in situ* omogućilo je direktnu usporedbu brzina reakcija što predstavlja prvo istraživanje utjecaja Brønstedovih kiselina u čvrstom stanju u realnom vremenu.

Najprije su provedene reakcije korištenjem sulfonskih kiselina (metansulfonska (MsOH) i kamforsulfonska (CfsOH) kiselina). Praćenje reakcije s MsOH Ramanovom spektroskopijom *in situ* pokazalo je blago usporavanje reakcije u usporedbi s TsOH, dok je dodatak CfsOH doveo do značajnog smanjenja brzine reakcije (slika 54a). Također, praćenje obje reakcije pokazalo je kako reakcije napreduju istim reakcijskim koracima kao i reakcije s TsOH (slika 52a) bez pojava novih vrpce u Ramanovim spektrima. Daljnja provedba reakcija koristeći derivate octene kiseline (F₃AcOH i ClAcOH) također je pokazala značajno usporavanje reakcije u odnosu na reakciju s TsOH (slika 54b) što je posebno uočljivo iz prisutnosti monopaladiranog spoja **C1L10AcCl** praćenog pomoću Ramanove vrpce pri 1389 cm⁻¹.

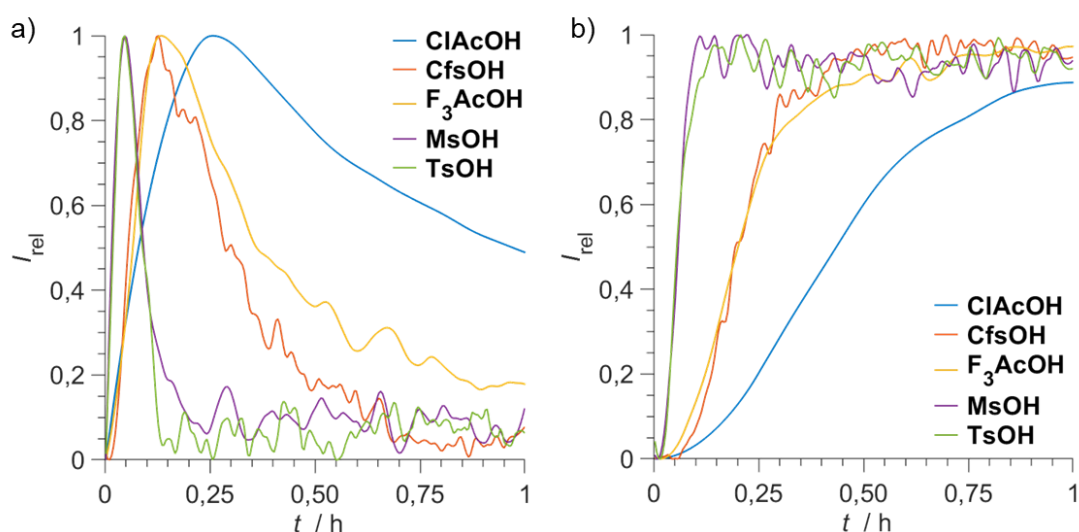


Slika 54. 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* reakcije **L1** (0,07 mmol), Pd(OAc)₂ (0,147 mmol) uz SiO₂ (130 mg) i a) CfsOH (0,147 mmol), i b) ClAcOH (0,147 mmol).

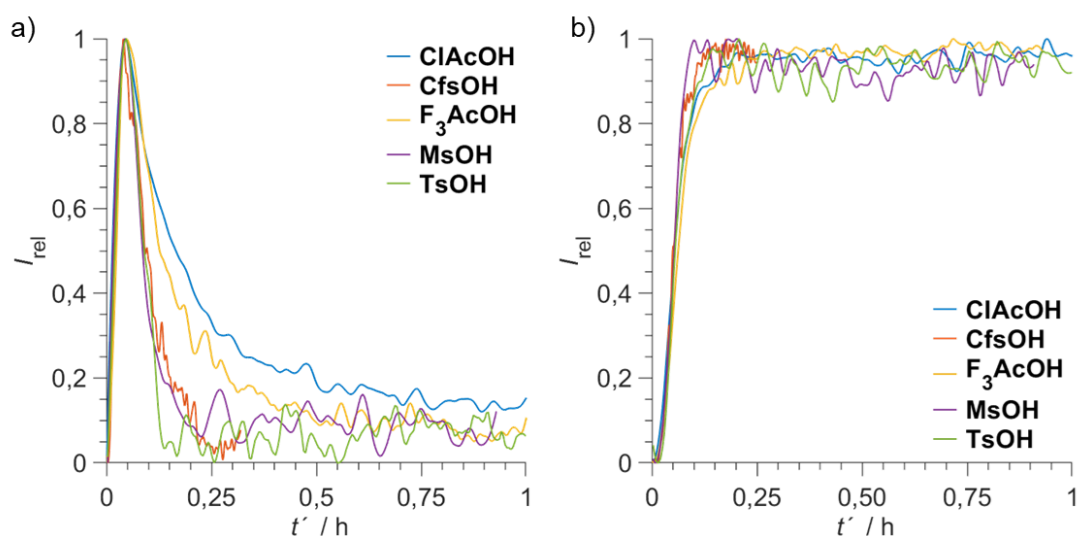
Usporavanje reakcije uz dodatak ClAcOH i F₃AcOH uočljivo je u oba reakcijska koraka (slika 54). Dakle, prisustvo Brønstedovih kiselina manjih pK_a vrijednosti ubrzava i prvu paladaciju kojom nastaje monopaladirani spoj i drugu paladaciju koja dovodi do formiranja dipaladiranog spoja.

Spoj **C2L1OAc** ne nastaje u reakciji bez dodatka kiseline. Osim toga, analiza sirove reakcijske smjese dobivene mljevenjem pri 30 Hz u trajanju od 63 sata uz dodatak 2,1 ekvivalenta slabe kiseline AcOH pokazala je nastanak **C1L1OAc** i **C2L1OAc** u približnim iskorištenjima od 41 % i 52 % uz otprilike 7 % neizreagiranog liganda **L1**. Korištenjem adamantana kao pomoćnog sredstva dobiven je isključivo spoj **C1L1OAc**.

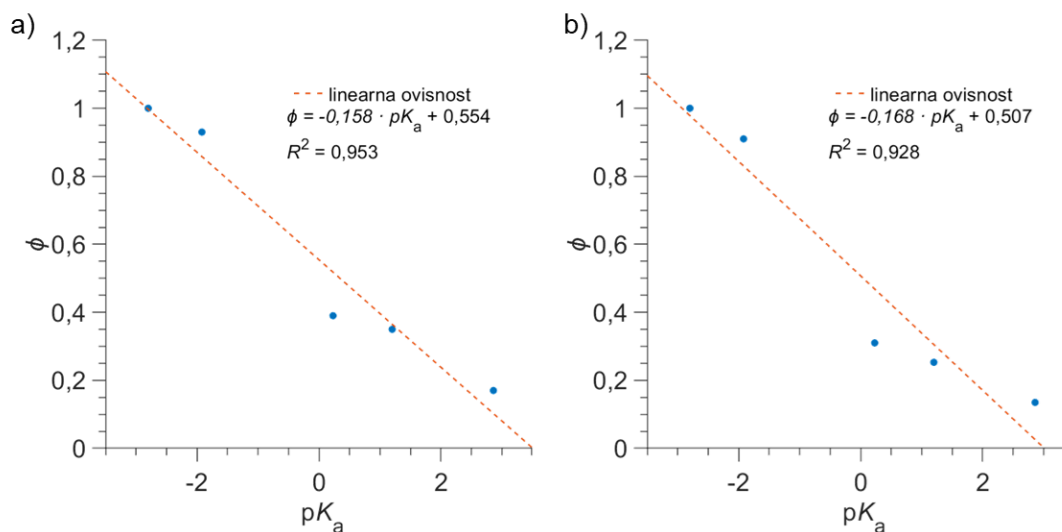
Iz prikazanih 2D vremenski razlučenih prikaza može se uočiti kako postoje značajne razlike među brzinama aktivacije veze C–H u **L1** korištenjem različitih Brønstedovih kiselina (slike 52 i 54). Stoga je provedena analiza podataka dobivenih praćenjem *in situ* kako bi se pokušala pronaći korelacija između pK_a vrijednosti dodane kiseline i brzine proučavane reakcije. Za svaku su reakciju određeni reakcijski profili za monopaladaciju i dipaladaciju praćenjem promjene intenziteta vrpce koje odgovaraju monopaladiranom spoju pri otprilike 1385 cm⁻¹ te dipaladiranom spoju pri 1303 cm⁻¹. Navedene vrpce su opisane pseudo-Voigtovom funkcijom čiji je maksimalni intenzitet praćen u vremenu. Nakon korekcije podataka s velikim odstupanjem (engl. *outliers*) i zaglađivanja (engl. *smoothing*) podataka, dobiveni relativni intenziteti su zatim skalirani Min-Max normalizacijom kako bi se omogućila usporedba pojedinih reakcija. Kako je pokazano da reakcije slijede iste reakcijske korake, dobivene krivulje mogle su biti skalirane s obzirom na vrijeme. Metodom najmanjih kvadrata pronađeni su optimalni faktori skaliranja (ϕ) za formiranje nove vremenske vremenske osi (t') kako bi se dobila dobra preklapanja reakcijskih krivulja. Poseban naglasak je stavljen na slaganja u početnom periodu reakcije. Dobiveni faktori skaliranja (ϕ) zatim su korelirani s pK_a vrijednostima korištenih Brønstedovih kiselina (slika 57). Dobivena je linearna ovisnost faktora skaliranja i pK_a vrijednosti za oba reakcijska koraka, dok se odstupanja od linearnosti mogu objasniti činjenicom da su korištene kiseline različitih agregacijskih stanja, naime MsOH i F₃AcOH su tekućine, a TsOH, CfsOH i ClAcOH krutine. Prezentirani rezultati predstavljaju prvu eksperimentalnu potvrdu teorijski pretpostavljenog modela dobivenog računalnim istraživanjem procesa aktivacije veza C–H fenil karbamata.⁵²



Slika 55. Promjene intenziteta vrpci a) pri 1385 cm⁻¹ i b) pri 1303 cm⁻¹ tijekom prvog sata mehanokemijske aktivacije veze C–H korištenjem **L1** (0,07 mmol), Pd(OAc)₂ (0,147 mmol) i različitih Brønstedovih kiselina (0,147 mmol) uz SiO₂ (130 mg).



Slika 56. Promjene u skaliranom vremenu t' intenziteta vrpci a) pri 1385 cm⁻¹ i b) pri 1303 cm⁻¹ tijekom mehanokemijske aktivacije veze C–H korištenjem **L1** (0,07 mmol), Pd(OAc)₂ (0,147 mmol) i različitih Brønstedovih kiselina (0,147 mmol) uz SiO₂ (130 mg) .



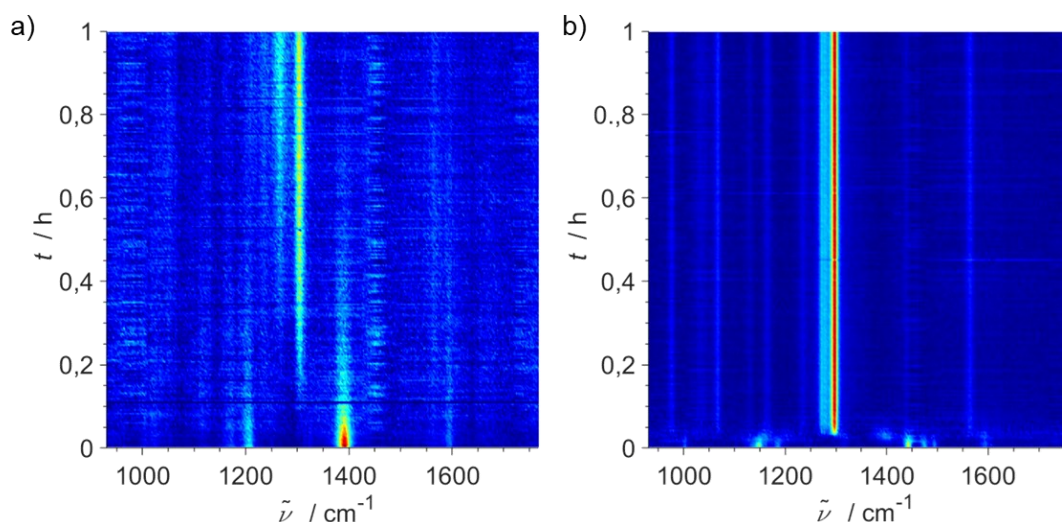
Slika 57. Promjene intenziteta Ramanovih vrpca pri a) 1385 cm^{-1} i b) 1303 cm^{-1} tijekom praćenja mehanokemijske aktivacije veza C–H za **L1** (0,07 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,147 mmol) i SiO_2 (130 mg) uz različite Brønstedove kiseline (0,147 mmol) u skaliranom vremenu t' .

4.4.3. Mehanistička ispitivanja

U svrhu detaljnijeg razumijevanja procesa aktivacije veze C–H provedeno su eksperimentalno istraživanje različitih parametara reakcije (frekvencija, temperatura, količina reaktanata, dodatak vode i suviška kiseline).

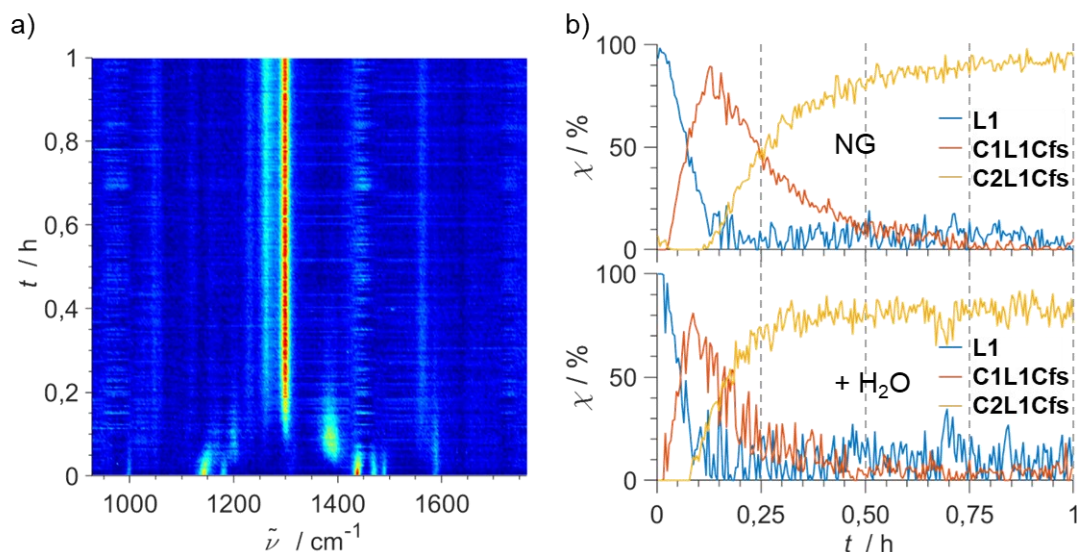
Za početak, provedena je reakcija pripravljenog **C1L1OTs** uz dodatak još 2 ekvivalenta $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ i TsOH koja je, očekivano, kvantitativno dala **C2L1OTs** (slika 58a). Usporedba brzine nastajanja **C2L1OTs** u ovoj reakciji s reakcijom provedenom uz **L1** kao polazni spoj pokazala je kako je reakcija iz **L1** značajno brža. Navedeno se može pripisati utjecaju specijacije paladijevih vrsta u prvim koracima aktivacije veze C–H te interakcijom i/ili koordinacijom slobodnog **L1** pri čemu može doći do pucanja trimerne strukture paladijevog(II) acetata i ubrzane specijacije paladijevih prekursora kompetentnih za reakciju aktivacije veze C–H.^{45,50,51,53,54}

Nadalje, provedba reakcije u većem suvišku TsOH (4 ekvivalenta u odnosu na **L1**) uz praćenje *in situ* pokazala je veoma kratkoživući međuprodukt **C1L1OTs** te iznimno brzo nastajanje **C2L1OTs** gotovo skoro u prvih 5 minuta reakcije nakon čega nisu uočene daljnje promjene u Ramanovom spektrima (slika 58b).



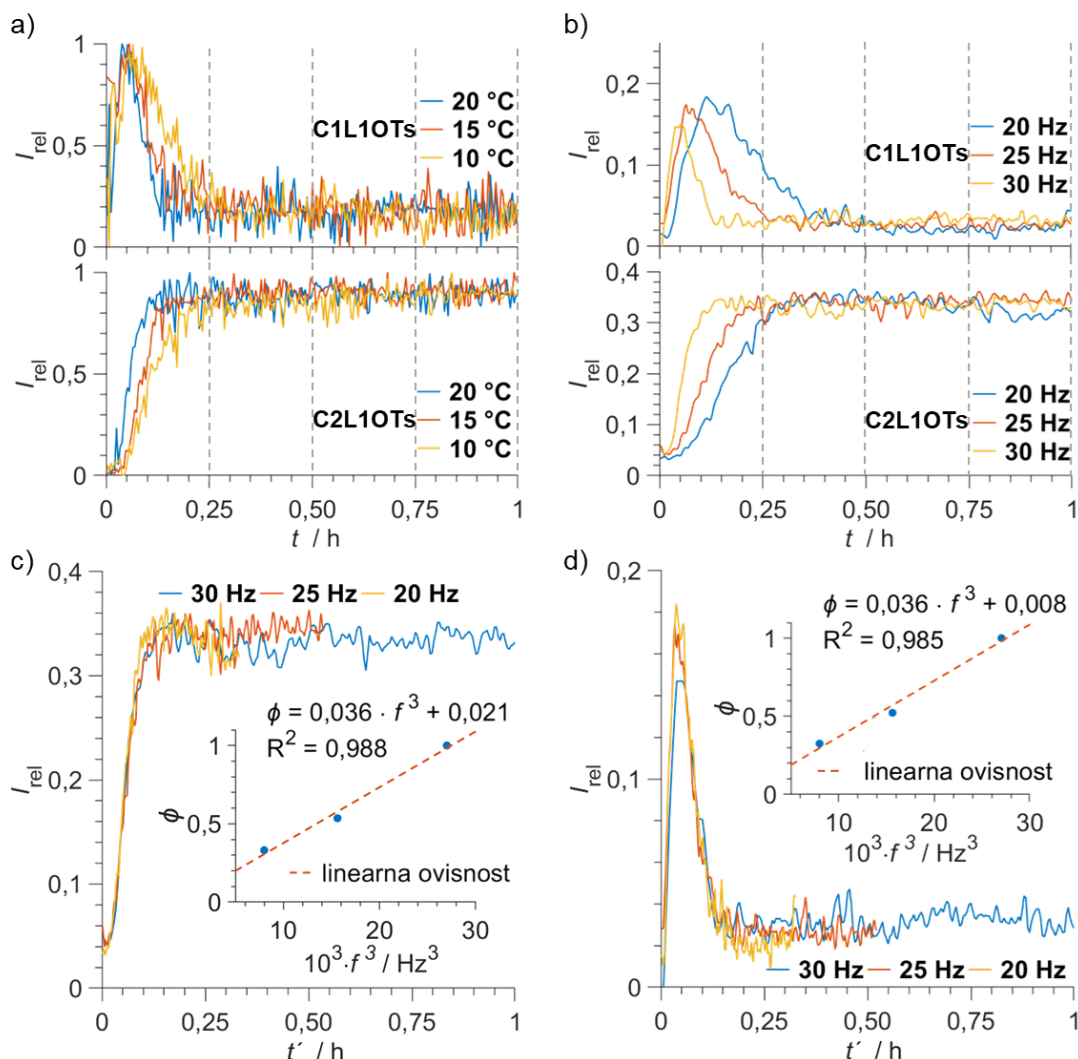
Slika 58. a) 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* reakcije **CIL1OTs** (0,03 mmol), Pd(OAc)₂ (0,06 mmol) i TsOH (0,06 mmol) uz SiO₂ (130 mg), b) 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* reakcije **L1** (0,07 mmol), Pd(OAc)₂ (0,147 mmol) i TsOH (0,29 mmol) uz SiO₂ (130 mg).

Kako bi se ispitao utjecaj vode na reakciju aktivacije veze C–H provedene su reakcije s dodatkom vode. Naime, voda ovdje može služiti kao baza za olakšavanje transfera protona iz veze C–H putem mehanizma prijenosa u vanjskoj sferi te sudjelovati u hidrolizi trimerne strukture paladijeva(II) acetata.^{41,42} Osim toga, voda je u modelni reakcijski sustav unesena putem TsOH koja je monohidrat te je ta reakcija bila iznimno brza. Slijedom navedenog, provedena je aktivacija veze C–H u **L1** uz CfsOH koristeći LAG metodu i dodatak 2,1 ekvivalenta vode te je rezultat uspoređen s rezultatima suhog mljevenja. Praćenje reakcije *in situ* Ramanovom spektroskopijom pokazalo je značajno ubrzanje LAG reakcije u odnosu na suho mljevenje te je pretpostavljeno kako u prvim koracima dolazi do ubrzanog cijepanja trimerne strukture paladijeva(II) acetata te formiranja dimernih i/ili monomernih reaktivnih paladijevih vrsta. U daljnjim koracima prisutnost vode vjerojatno omogućuje olakšan proces prijenosa protona i zamjene molekula ili iona koordiniranih na paladij. Pritom je važno napomenuti kako je reakcija s TsOH i dalje brža od reakcije s CfsOH uz dodatak vode što upućuje da oba faktora, pK_a kiseline i dodatak vode, imaju značajan utjecaj na reakciju.



Slika 59. a) 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* reakcije **L1** (0,07 mmol), Pd(OAc)₂ (0,147 mmol) i CfsOH (0,147 mmol) uz SiO₂ (130 mg) i dodatak H₂O (0,147 mmol), b) reakcijski profili dobiveni MCR-ALS analizom podataka praćenja *in situ* za mehanokemijske reakcije **L1** (0,07 mmol), Pd(OAc)₂ (0,147 mmol) i CfsOH (0,147 mmol) uz SiO₂ (130 mg) bez i s dodatkom H₂O (0,147 mmol).

Dosadašnja ispitivanja aktivacije veza C–H u otopini pretpostavljaju da u reakciji mogu sudjelovati paladijeve vrste različite nuklearnosti koje nastaju tijekom reakcije.^{51,54} Stoga su praćene *in situ* reakcije modelnog sustava pri nižim frekvencijama i temperaturama mljevenja s ciljem uočavanja reakcijskih koraka koji prethode nastajanju monopaladiranih spojeva (npr. nastajanje koordinacijskog spoja paladijeva(II) acetata i azobenzena ili izmjena acetatnih i tosilatnih liganada na paladiju) pri čemu je naglasak stavljen na promjene Ramanovih vrpca paladijeva(II) acetata.

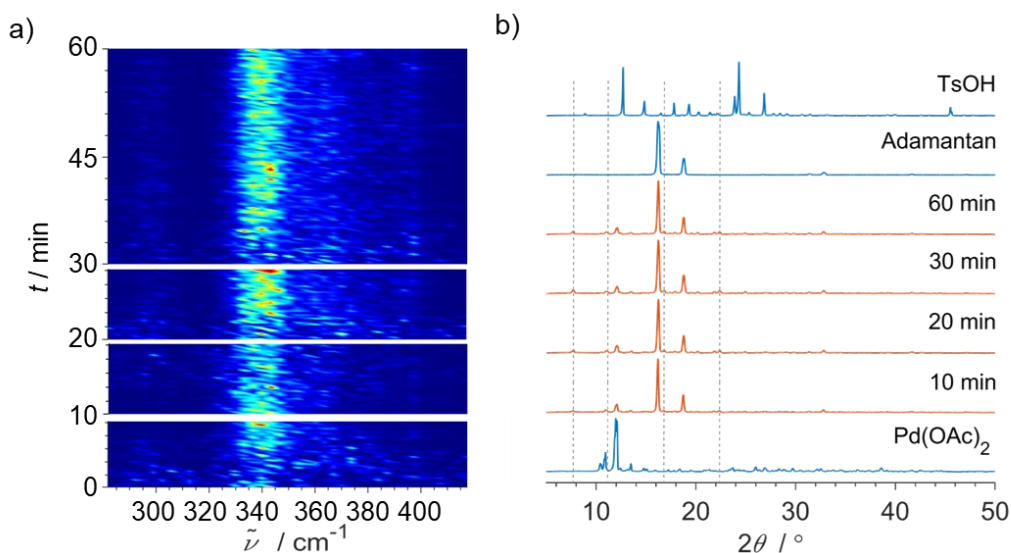


Slika 60. Promjene relativnih intenziteta vrpce pri 1385 cm^{-1} (**C1L1OTs**) i 1303 cm^{-1} (**C2L1OTs**) tijekom mehanokemijske reakcije **L1** (0,07 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,147 mmol) i TsOH (0,147 mmol) uz SiO_2 (130 mg) pri a) različitim temperaturama mljevenja, i b) različitim frekvencijama mljevenja. Promjene intenziteta vrpce pri c) 1303 cm^{-1} (**C2L1OTs**) i d) 1385 cm^{-1} (**C1L1OTs**) u skaliranom vremenu t' pri različitim frekvencijama mljevenja. Umetci prikazuju linearnu ovisnost faktora skaliranja o kubu primijenjene frekvencije mljevenja.

Iako je smanjenjem frekvencije i temperature došlo do značajno sporijeg nastanka paladiranih spojeva azobenzena, Ramanovim praćenjem *in situ* nisu uočene nove vrpce u području od 250 do 550 cm^{-1} karakteristične za istezanje veze $\text{Pd}-\text{O}$ ni u području od 1000 do 1600 cm^{-1} gdje bi se moglo uočiti formiranje koordinacijskih spojeva **L1** (slika D12). Navedeno pokazuje kako su reakcije izmjene liganada i proces specijacije iznimno brzi te da su reakcijski međuprodukti, posebice paladijeve vrste, kratkoživući i veoma kompetentni za aktivaciju veze

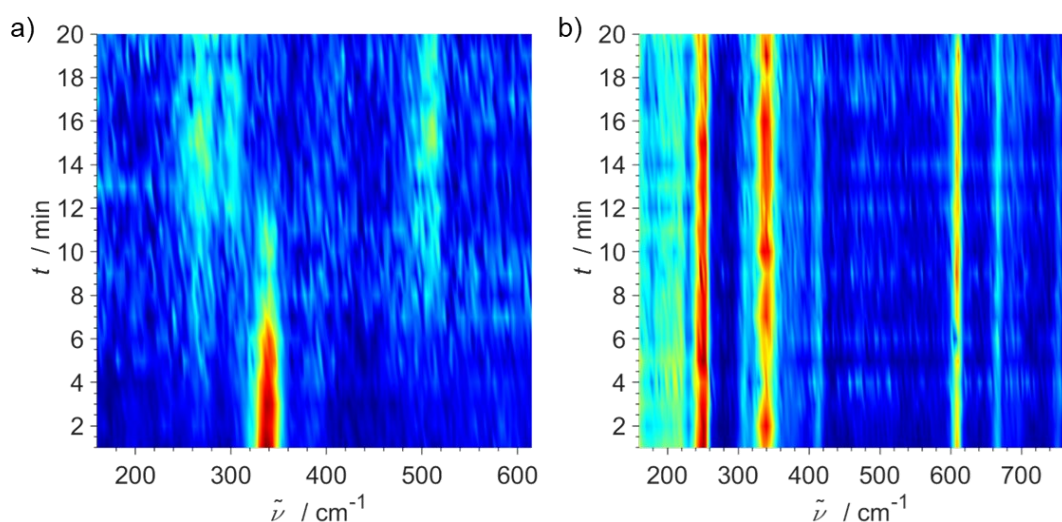
C–H. Nažalost, zbog velikih rasipanja podataka pri mljevenju na različitim temperaturama, detaljno ispitivanje utjecaja temperature nije bilo moguće. Analiza reakcija provedenih uz primjenu različitih frekvencija mljevenja izvedena na način opisan za utjecaj Brønstedovih kiselina pokazala je kako brzine nastajanja **C1L1OTs** i **C2L1OTs** linearno ovise o kubu frekvencije mljevenja (f^3) što je u skladu s opažanjima dobivenim u mehanokemijskim reakcijama trimerizacije niklova(II) *bis*(dibenzoilmetanata)¹⁶⁸ (slika 60c i d).

Kako bi se pokušalo odrediti dolazi li u prvom reakcijskom koraku do u literaturi pretpostavljene izmjene acetatnih liganada tosilatima uz očuvanje trimerne strukture,⁵² provedene su reakcije mljevenja u različitim omjerima Pd(OAc)₂ i TsOH. Nažalost, reakcijske smjese suho mljevene bez pomoćnog sredstva za mljevenje u svim korištenim omjerima su se lijepile na kuglicu za mljevenje što je onemogućilo praćenje reakcije *in situ* Ramanovom spektroskopijom. No, analiza podataka dobivenih difrakcijom na prahu pokazala je kako dolazi do pojave manje količine nove kristalne faze. Za daljnju analizu reakcije *in situ* Raman spektroskopijom (slika 61a) uz *ex situ* difrakcijsku analizu, korišten je adamantan kao pomoćno sredstvo za mljevenje koji je smanjio lijepljenje reakcijske smjese u posudici tijekom mljevenja te je praćenjem primijećena pojava iste kristalne faze kao i u NG uvjetima (slika 61b).



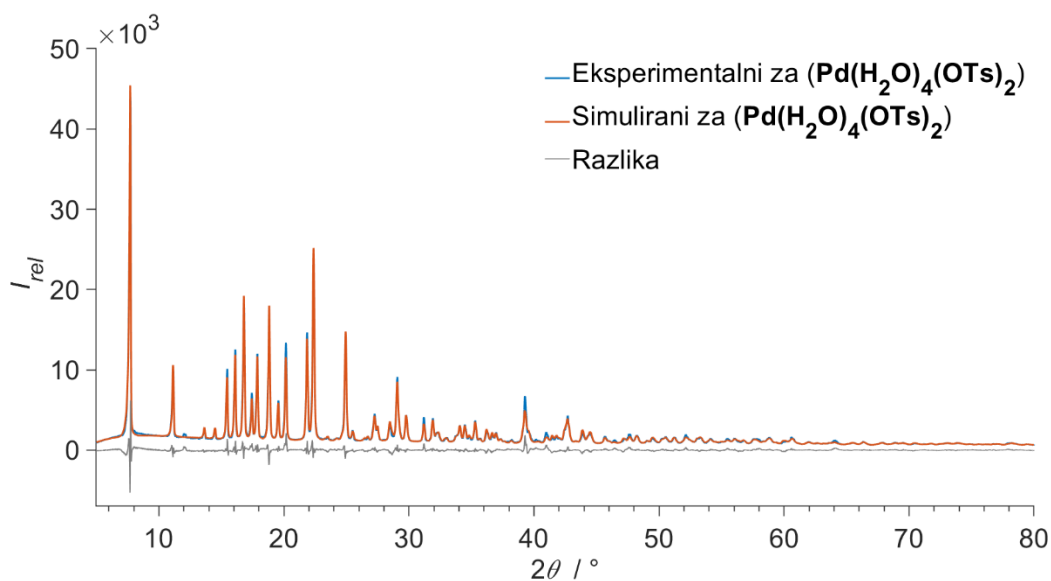
Slika 61. a) 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ*, b) praćenje difrakcijom na prahu *ex situ* (crveno) s prikazanim difraktogramima za paladijev(II) acetat, TsOH i adamantan (plavo) za reakciju Pd(OAc)₂ (0,147 mmol) i TsOH (0, 147 mmol) uz adamantan (200 mg).

Za daljnju analizu uočene nove faze bez obrade reakcijske smjese koja bi mogla utjecati na njezinu strukturu, u tarioniku su ručno miješane smjese paladijeva(II) acetata i TsOH u različitim omjerima (0,5–2,0 ekvivalenta TsOH prema $\text{Pd}(\text{OAc})_2$). U svim reakcijama dolazi do nastajanja nove faze. Praćenjem reakcije uz dodatak 2 ekvivalenta TsOH obzirom na $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ Ramanovom spektroskopijom pokazano je kako dolazi do potpunog nestanka vrpce pri 340 cm^{-1} karakteristične za istežanje veze Pd–O u trimernoj strukturi paladijeva(II) acetata te pojave širokih vrpca pri 275 i 510 cm^{-1} . Bitno je spomenuti da takve promjene Ramanovih vrpca nisu uočene praćenjem na isti način provedene reakcije paladijeva(II) acetata i **L1** te stoga nije došlo do otvaranja trimerne strukture paladijeva(II) acetata koordinacijom liganda **L1**.

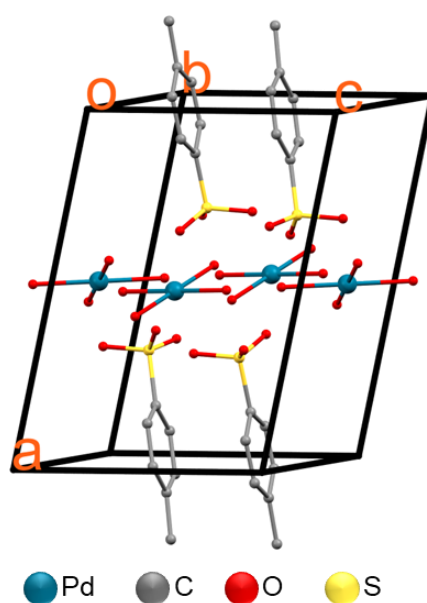


Slika 62. 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* reakcije u tarioniku: a) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ($4,45 \cdot 10^{-5}$ mol) i TsOH ($8,9 \cdot 10^{-5}$ mol), i b) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ($8,9 \cdot 10^{-5}$ mol) i **L1** ($1,89 \cdot 10^{-4}$ mol) .

Krutina dobivena reakcijom paladijeva(II) acetata i TsOH u omjeru 1:2 analizirana je spektroskopijom ^1H NMR u otopini koja je pokazala da u strukturi nema acetatnih iona. Struktura dobivene krutine određena je iz podataka dobivenih difrakcijom rendgenskog zračenja na polikristalnom uzorku. Radi se o $P2_1/c$ prostornoj grupi volumena jedinične ćelije $1036,92\text{ Å}^3$ te je na temelju toga pretpostavljeno kako se u strukturi nalaze dva simetrijski neovisna paladijeva atoma uz prisustvo po dva tosilata i četiri molekule vode. *Simulated annealing* je pokazao kako su na svaki paladijev atom koordinirane po četiri molekule vode, dok se tosilatni anioni nalaze izvan koordinacijske sfere povezani vodikovim vezama s koordiniranim molekulama vode.



Slika 63. Prikaz Rietveldovog utočnjavanja strukture određene iz podataka dobivenih difrakcijom na prahu.

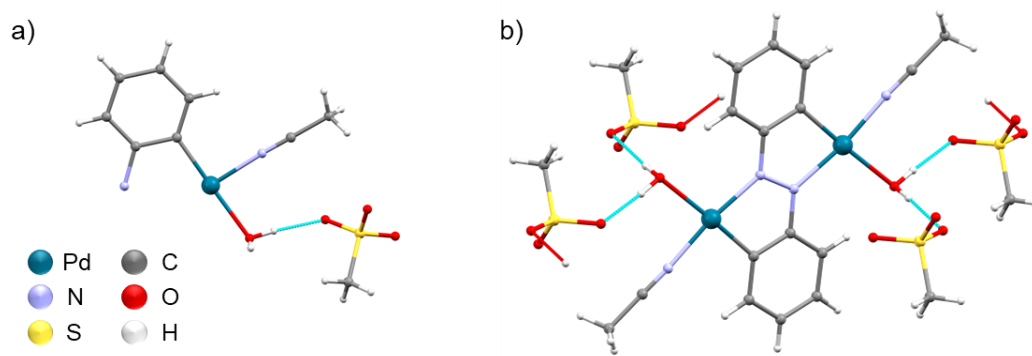


Slika 64. Prikaz jedinične ćelije spoja $\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4(\text{OTs})_2$. Vodikovi atomi nisu prikazani.

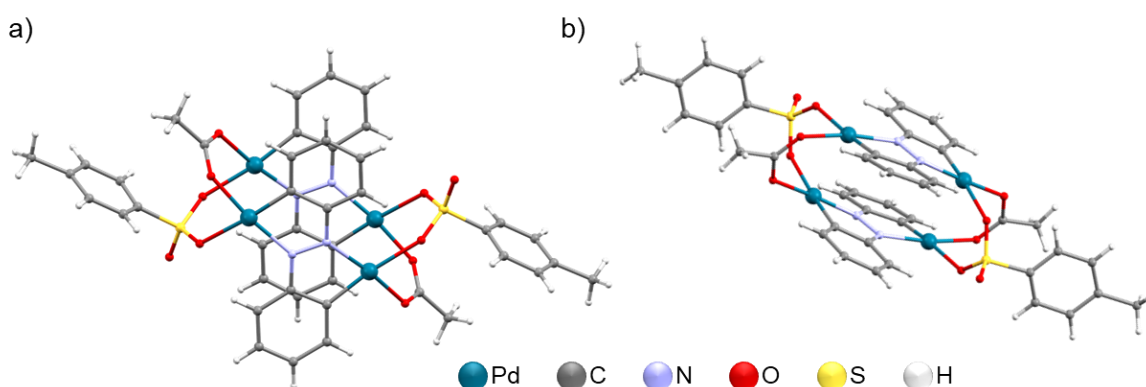
Na temelju opisanih rezultata pretpostavljeno je kako u prvim koracima reakcije aktivacije veze C–H liganda **L1** dolazi do cijepanja trimerne strukture paladijeva(II) acetata i formiranja aktivnih paladijevih vrsta izmjenom liganada. Kako nije uočen međuprodukt nastao koordinacijom **L1** preko dušikovog atoma na paladij može se zaključiti kako su prisutne vrste iznimno sposobne za aktivaciju veze C–H. Nadalje, pretpostavljeno je kako nakon koraka aktivacije veze C–H nastaju monomerne vrste s vodom ili acetatom na četvrtom koordinacijskom mjestu paladija. Monomerne vrste zatim dimeriziraju u zatvorenu strukturu ostvarivanjem μ -anionskih mostova između dva paladijeva atoma.⁵⁵ Nažalost zbog veoma slabe topljivosti dipaladiranih spojeva u većini otapala kristalizacijski su eksperimenti bili neuspješni. Međutim, navedene pretpostavke o koracima reakcijskog mehanizma potkrijepljene su određivanjem molekulskih i kristalnih struktura spojeva **C2L1OMsMeCN** i **C2L1OTsOAc**.

Prekristalizacijom izoliranog **C2L1OMs** spoja iz donornog otapala MeCN dobiveno je nekoliko kristala pogodnih za difrakcijsku analizu te je uspješno određena molekulska i kristalna struktura **C2L1OMsMeCN** (slika 65). Došlo je do koordinacije molekule MeCN u *trans* položaj s obzirom na vezu Pd–N, odnosno cijepanja dimera u monomer. Na četvrtom koordinacijskom mjestu nalazi se molekula vode dok se mezilatni anion nalazi izvan koordinacijske sfere paladija te ostvaruje vodikove veze s koordiniranim molekulama vode (slika 65). Ova struktura pokazuje laku koordinaciju dušikovih liganada na paladij u ovom tipu spojeva, te lako cijepanje sulfonatnog mosta i izlazak sulfonatnih liganada iz koordinacijske sfere paladija što pak kazuje da je moguća raznolika izmjena liganada na paladiju u sličnim sustavima.

Struktura **C2L1OTsOAc** određena je difrakcijskom analizom jediničnih kristala dobivenih prekristalizacijom **C2L1OTs** iz vrućeg THF-a. Pokazano je kako se radi o dipaladiranom spoju koji sadrži μ -acetatni i μ -tosilatni ligand (slika 66). Ovo je prva struktura paladijevog spoja motiva „zatvorene knjige“ s dva različita aniona koja mostovima vežu dva diciklopaladirana azobenzena u dimer. Prisustvo acetatnih liganada može se pripisati maloj količini octene kiseline preostale nakon izolacije spoja. Ova struktura zajedno sa strukturom **C2L1OMsMeCN** pokazuje da je vezanje molekule vode u *trans* položaj prema ugljiku povoljno u prisustvu MeCN koji se veže u *trans* položaj prema dušikovom atomu. Pri tome sulfonatni anion nije koordiniran na paladij nego se vodikovim vezama drži uz koordiniranu molekulu vode.



Slika 65. a) Asimetrična jedinica spoja **C2L1OMsMeCN**, i b) molekulsku strukturu **C2L1OMsMeCN** s prikazanim vodikovim vezama tosilatnih aniona i koordiniranih molekula vode.



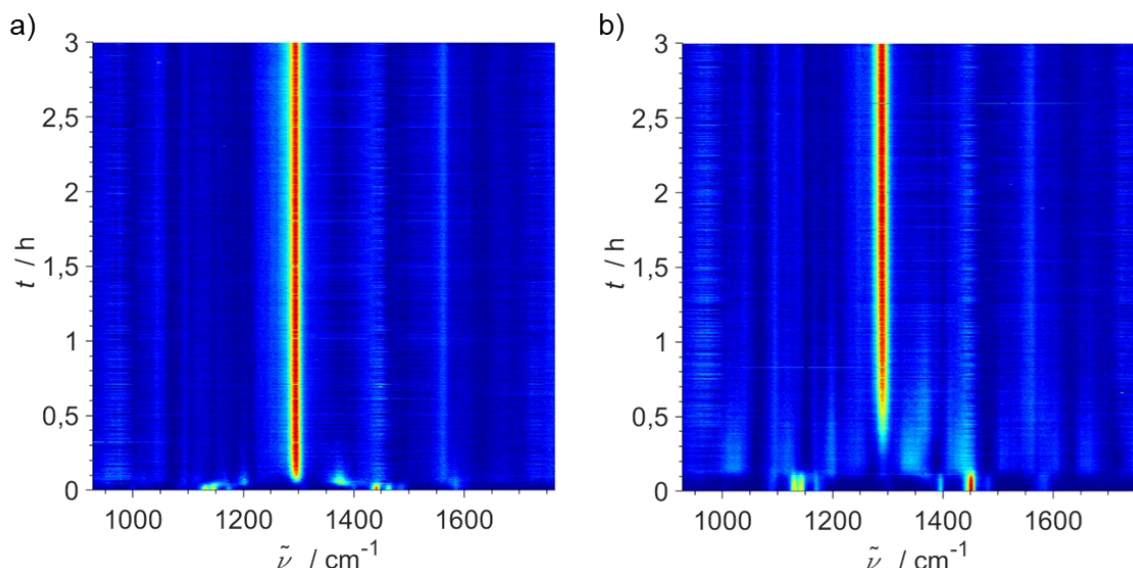
Slika 66. Različiti pogledi na strukturu „zatvorene knjige“ spoja **C2L1OTsOAc** s dva različita aniona.

4.4.4. Utjecaj supstuenata na aktivaciju veze C–H derivata azobenzena

U sljedećem dijelu istraživanja u reakcijama su korišteni derivati azobenzena supstituirani elektron-donorskim ili elektron-akceptorskim skupinama u 4– i/ili 4'–položaju (slika 50). Kako je aktivacija veze C–H azobenzenskih derivata uz PdCl₂ u DMF-u uspješno praćena spektroskopijom UV-vis³⁸, mehanokemijske reakcije provedne su s ciljem ispitivanja mogu li se trendovi reaktivnosti dobiveni u otopinskim reakcijama jednostavno primijeniti na analogne reakcije u čvrstom stanju.

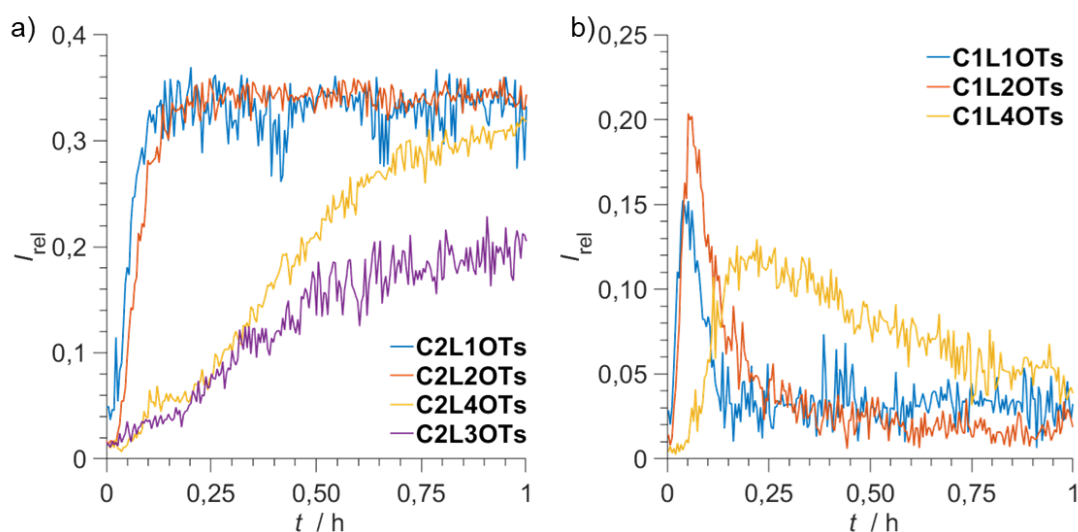
Korišteni derivati azobenzena podijeljeni su u tri skupine: monosupstituirani, disupstituirani te azobenzeni supstituirani *N,N*-dimetilamino (N(CH₃)₂) skupinom. Sve reakcije provedene su

uz dodatak TsOH kao Brønstedove kiseline uz praćenje Ramanovom spektroskopijom *in situ* te je na temelju podataka određen odnos brzina reakcija.



Slika 67. a) 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* reakcije a) **L2** i b) **L4**. Korišteni su **Ln** (0,07 mmol), Pd(OAc)₂ (0,147 mmol) i TsOH (0,147 mmol) uz SiO₂ (130 mg).

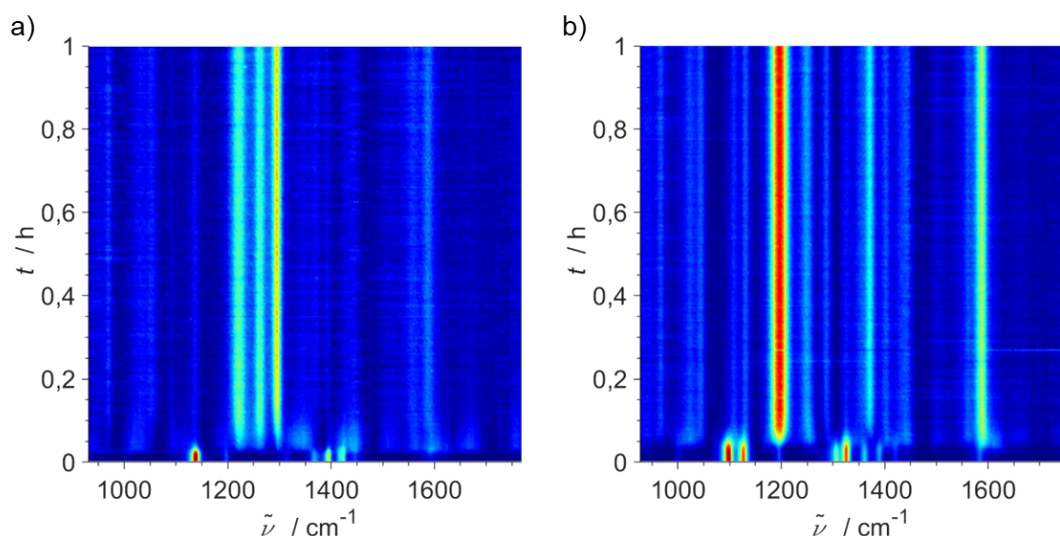
Rezultati praćenja aktivacije veze C–H azobenzena supstituiranih elektron-odvlačećim skupinama (**L2**, **L3** i **L4**) pokazali su sporiju reakciju u odnosu na reakciju liganda **L1** (slika 68). Sporije je bilo i nastajanje spojeva tipa **C1LnOTs** i **C2LnOTs**. U slučaju korištenja liganda sa slabo elektron-odvlačećom skupinom (Cl, **L2**) usporavanje reakcije postaje vidljivo prilikom nastajanja spoja **C2L2OTs** gdje dolazi do paladacije prstena na kojem se nalazi elektron-odvlačeća skupina. Opisane promjene tijekom reakcije odgovaraju onima dobivenim prilikom sinteze monomerne forme koordinacijskog spoja s vezanim acetonitrilom (vrpce pri 1203 i 1375 cm⁻¹). Korištenje liganda **L3** koji sadrži jako elektron-odvlačeću nitro skupinu dovodi do daljnjeg usporavanja reakcije. Nažalost, zbog velikog rasipanja podataka dobivenih praćenjem *in situ* reakcijski profil za nastajanje spoja **C1L3OTs** nije bilo moguće dobiti, dok profil za nastanak dipaladiranog spoja pokazuje veoma značajno usporavanje reakcije (slika 68a). Aktivacija i prve i druge veze C–H liganda **L4** je značajno sporija u odnosu na monosupstituirani analog **L2** i nesupstituirani ligand **L1** (slika 68).



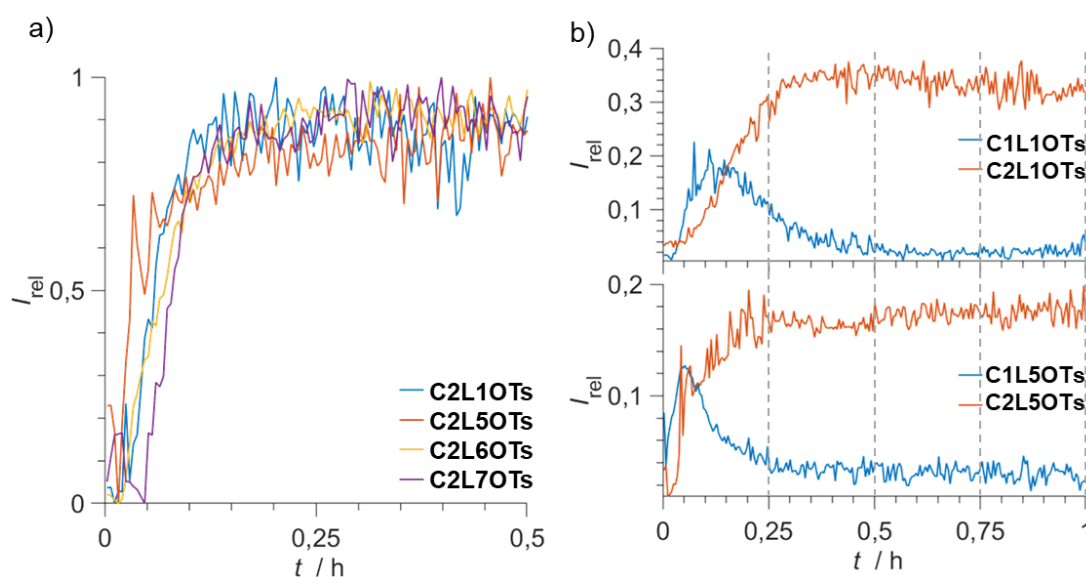
Slika 68. Promjene intenziteta vrpca tijekom prvog sata mehanokemijske aktivacije veze C–H liganada **Ln** ($n = 1-4$) za spojeve a) **C2LnOTs** i b) **C1LnOTs**. Praćene su reakcije **L1-L4** (0,070 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,147 mmol) i TsOH (0,147 mmol) uz SiO_2 (130 mg).

Tijekom aktivacije veze C–H azobenzena **L5-L7** funkcionaliziranih jako elektron-donirajućom skupinom ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) primijećeno je iznimno brzo nastajanje dipaladiranih spojeva tipa **C2LnOTs** pri čemu su monopaladirani spojevi **C1LnOTs** bili veoma kratko živući te je određivanje njihovih reakcijskih profila iz podataka dobivenih Ramanovim praćenjem *in situ* bilo nemoguće (slika 69). Na temelju profila za nastajanje **C2LnOTs** uočeno je kako su brzine reakcija gotovo usporedive za korištene ligande **L5-L7** (slika 70a) te detaljnija analiza ovih reakcija nije bila moguća.

Kako bi se ipak pokušalo utvrditi ima li prisustvo donorne skupine utjecaj na brzinu nastajanja spojeva tipa **C2LnOTs** reakcija s ligandom **L5** provedena je pri frekvenciji mljevenja od 20 Hz. Rezultati praćenja pokazali su dovoljno usporavanje reakcije kako bi se mogli konstruirati reakcijski profili i za **C1L5OTs**. Usporedbom s podacima praćenja *in situ* reakcije liganada **L1** potvrđeno je da prisustvo donorne skupine ubrzava aktivaciju veze C–H azobenzenskih liganada (slika 70b). Dakle, trendovi dobiveni provedbom reakcija u otopini³⁸ mogu se translirati na reakcije u čvrstom stanju.



Slika 69. 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* reakcije a) **L6** i b) **L7**. Praćene su reakcije **L_n** (0,07 mmol), Pd(OAc)₂ (0,147 mmol) i TsOH (0,147 mmol) uz SiO₂ (130 mg).



Slika 70. a) Promjene intenziteta vrpci tijekom prvih pola sata mehanokemijske aktivacije veze C–H liganada **L1** i **L5–L7** (0,07 mmol), Pd(OAc)₂ (0,147 mmol) i TsOH (0,147 mmol) uz SiO₂ (130 mg), b) usporedba promjene intenziteta vrpci mehanokemijske aktivacije veze C–H liganada **L1** i **L5** (0,07 mmol), Pd(OAc)₂ (0,147 mmol) i TsOH (0,147 mmol) uz SiO₂ (130 mg) pri frekvenciji mljevenja od 20 Hz.

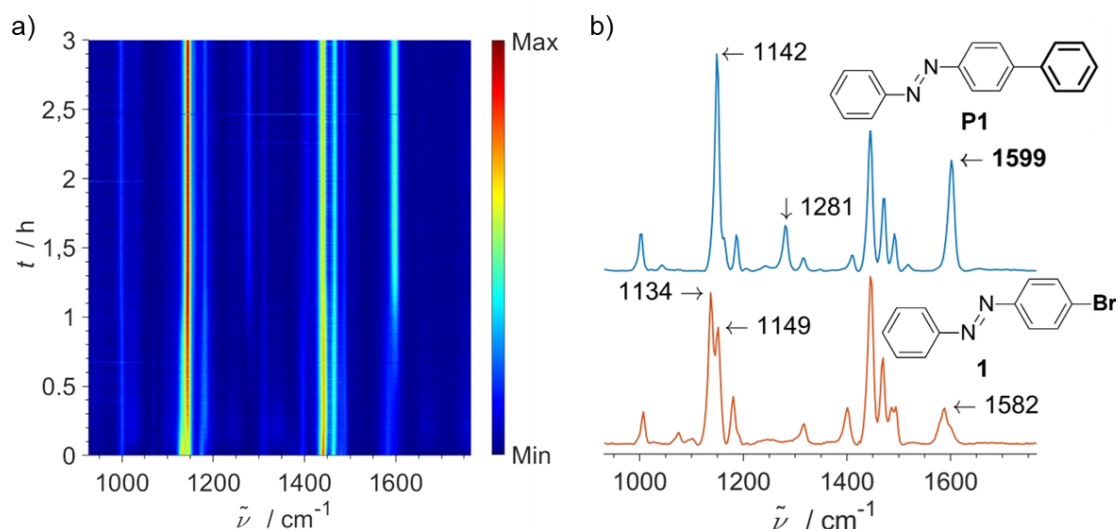
4.5. Suzuki-Miyaurova reakcija katalizirana paladiranim azobenzenima

Za ispitivanje katalitičke aktivnosti paladiranih spojeva u mehanokemijskim reakcijama unakrsnog spajanja korištena je detaljno proučena SM reakcija modelnog sustava opisana u poglavlju 4.2. Reakcije su provedene u identičnim reakcijskim uvjetima kako bi se omogućila direktna usporedba brzina reakcije i njihovih iskorištenja s prije opisanim rezultatima komercijalnih katalizatora. Ovdje opisano istraživanje prvo je ispitivanje katalitičke aktivnosti *C,N*-paladiranih spojeva u reakcijama unakrsnog spajanja u čvrstom stanju. Razlike u strukturi pripremljenih paladiranih azobenzena testiranih kao katalizatori omogućilo je detaljan uvid u parametre koji utječu na njihovu aktivnost u SM reakcijama u čvrstom stanju.

Priređeni su katalizatori koji se razlikuju u broju paladijevih atoma direktno vezanih na azobenzenski ligand vezom C–Pd. Stoga su u poglavlju 4.4. opisani mono- i dipaladirani spojevi azobenzena s različitim anionima i supstituentima na azobenzenu ispitani kao katalizatori pri čemu je njihova množina skalirana tako da ukupni množinski udio paladija ([Pd]) prema korištenom supstratu iznosi 5 mol % kao u poglavlju 4.2.

4.5.1. Utjecaj vezanih aniona i strukture na katalitičku aktivnost paladiranih spojeva

Ispitivanje katalitičke aktivnosti započelo je korištenjem monopaladiranih azobenzenskih spojeva dimerne strukture s različitim μ -anionskim mostovima. Iskorištenja određena spektroskopijom NMR za sve korištene katalizatore su usporediva te iznose 93-96% (Tablica 7). Važno je napomenuti kako su ostvarena iskorištenja veća od onih dobivenih korištenjem soli paladija koje sadrže isti anion što pokazuje da su paladirani spojevi uspješniji katalizatori SM reakcije u čvrstom stanju od često upotrebljavanih komercijalnih paladijevih koordinacijskih spojeva.

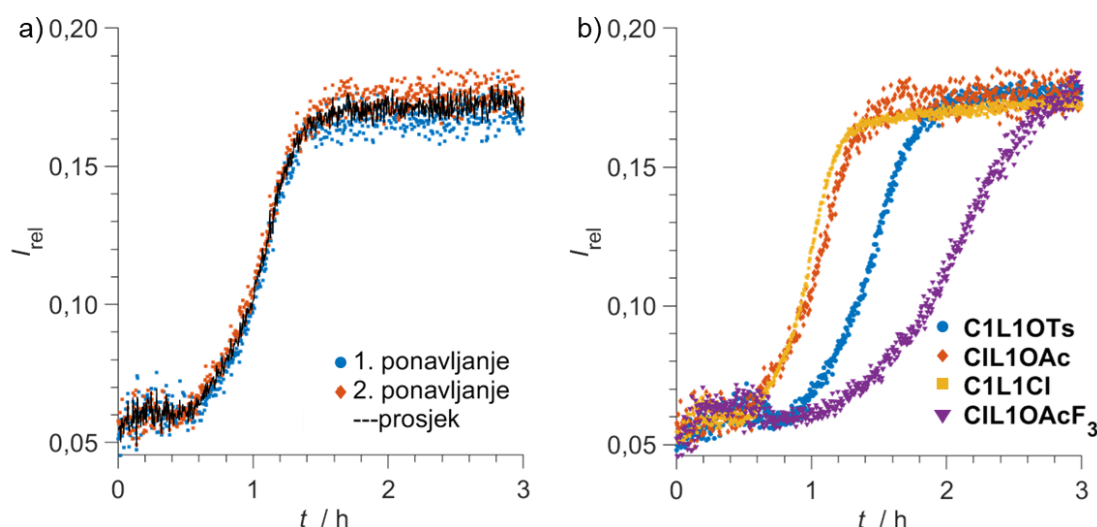


Slika 71. a) 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* reakcije **1** (0,4 mmol), PBA (0,52 mmol), **C1L1OAc** (2,5 mol %, 0,01 mmol) i K_2CO_3 (0,96 mmol) uz SiO_2 (250 mg), b) Ramanovi spektri supstrata **1** i produkta **P1** prikupljeni *ex situ* s označenim karakterističnim vrpčama.

Tablica 7. SM reakcija supstrata **1** uz različite paladirane katalizatore **C1** tipa.^a

				Sporedni produkti: bifenil (bPh) istovrsno spajanje PBA benzen (PhH) protodeboronacija PBA	
[Pd]	$\eta(\text{P1}) / \%^b$	$\eta(\text{bPh}) / \%^c$	$\eta(\text{PhH}) / \%^c$	C1L1A C1L1OTsMeCN A = OAc, OAcF₃, Cl, OTs, OMs	
C1L1OAc	95(92 ^d)	22	n.u.		
C1L1OAcF₃	80	33	n.u.		
C1L1Cl	95(92 ^d)	15	<1		
C1L1OTs	95(90 ^d)	24	<1		
C1L1OTsMeCN	95(93 ^d)	23	<1		

^aReakcijski uvjeti: 30 Hz, 3 sata, 14 mL PMMA posudica, WC(Ni) kuglica ($d = 6$ mm, $m = 1,7$ g), **1** (104,5 mg, 0,40 mmol), PBA (63,4 mg, 0,52 mmol), [Pd] (5 mol %), K_2CO_3 (0,96 mmol), SiO_2 (250 mg). ^bNMR iskorištenje s obzirom na **1**. ^cNMR iskorištenje s obzirom na PBA. ^dIskorištenje nakon izolacije produkta. (n.u. - nije uočeno).

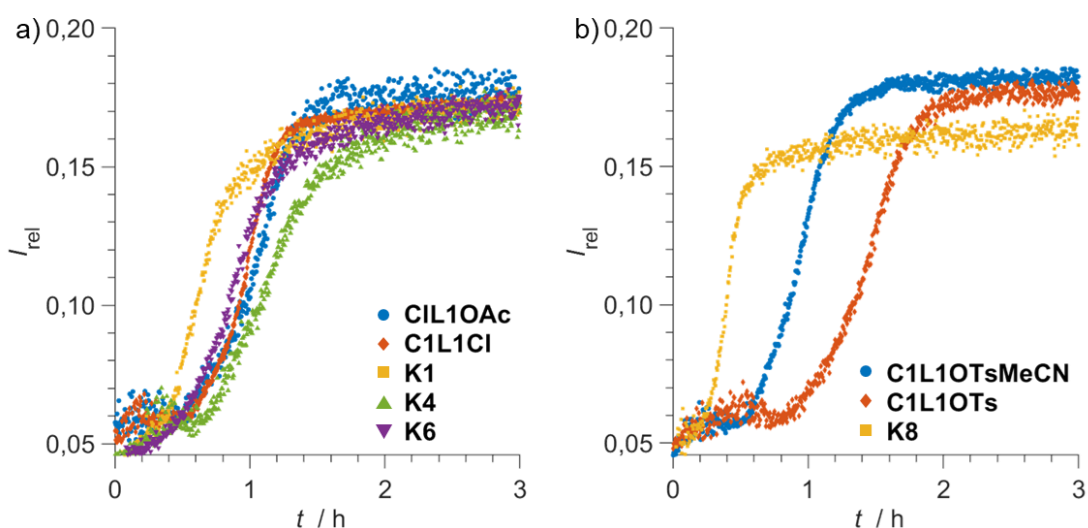


Slika 72. a) Promjene intenziteta Ramanove vrpce pri 1599 cm^{-1} tijekom dva ponavljanja reakcije **1** (0,4 mmol), PBA (0,52 mmol), **C1L1OAc** (2,5 mol %, 0,01 mmol) i K_2CO_3 (0,96 mmol) uz SiO_2 (250 mg) uz prikazanu prosječnu promjenu; b) promjene intenziteta Ramanove vrpce pri 1599 cm^{-1} tijekom reakcije **1** (0,4 mmol), PBA (0,52 mmol), K_2CO_3 (0,96 mmol) i katalizatore tipa **C1** (2,5 mol %, 0,01 mmol) uz SiO_2 (250 mg) .

Za analizu reakcijskog tijeka u čvrstom stanju, najprije je ispitana reproducibilnost reakcije korištenjem modelne reakcije katalizirane spojem **C1L1OAc** te je utvrđeno kako se praćenje reakcije *in situ* Ramanovom spektroskopijom može upotrijebiti za usporedbu katalitičke aktivnosti ove vrste spojeva (slika 72a). Nadalje, utvrđeno je da reakcije katalizirane monopaladiranim spojevima azobenzena slijede isti reakcijski tijek kao i reakcije katalizirane solima paladija opisane u poglavlju 4.2. (slika 71a). Nakon početnog induksijskog perioda s jako malo nastalog produkta slijedi eksponencijalni rast količine produkta te na kraju dolazi period veoma blagog porasta količine produkta. Osim toga, praćenjem reakcija kataliziranih spojevima tipa **C1L1A** nisu uočeni reakcijski međuprodukti.

Najduži induksijski period primijećen je za reakciju kataliziranu spojem **C1L1OAcF₃**, dok su rezultati dobiveni za katalizatore s kloridnim i acetatnim anionima međusobno usporedivi (slika 72b). Relativno dug induksijski period za sve katalizatore tipa **C1L1A** može se objasniti aktivacijom katalizatora gdje najprije mora doći do formiranja aktivnih paladijevih vrsta iz početnih spojeva. Aktivacija vjerojatno uključuje cijepanje dimerne strukture pri čemu nastaje katalitički aktivni monomer. Navedeno je pretpostavljeno na temelju podataka za SM reakciju i druge reakcije unakrsnog spajanja u otopini uz korištenje različitih paladiranih

katalizatora.^{12,26,27,32} Obično se istovremeno detektira više katalitički aktivnih paladijevih vrsta različite nuklearnosti (engl. *catalytic cocktail*), pri čemu su dimerne vrste često okarakterizirane kao katalitički slabo aktivne ili neaktivne.^{55,64} Osim cijepanja dimerne strukture, opažanje se može objasniti smanjenom dostupnošću paladijevih metalnih centara zbog korištenja stabilnih C–Pd–N paladiranih jedinica čime je sterički onemogućen proces oksidativne adicije supstrata **1** s obje strane paladijevog spoja što je donekle izbjegnuto u slučaju katalizatora monomerne strukture.



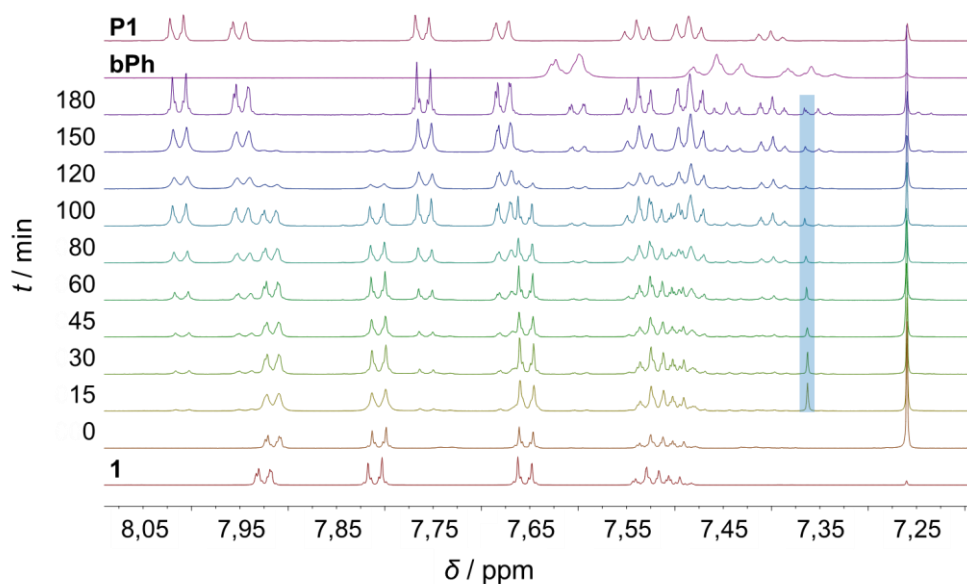
Slika 73. a) Promjene intenziteta Ramanove vrpce pri 1599 cm^{-1} tijekom reakcije **1** (0,4 mmol), PBA (0,52 mmol), K_2CO_3 (0,96 mmol) uz SiO_2 (250 mg) katalizirane: a) **C1L1OAc** i **C1L1Cl** (2,5 mol %, 0,01 mmol) uz usporedbu s reakcijama kataliziranim s **K1**, **K4** i **K6** (5 mol %, 0,02 mmol); b) **C1L1OTs** i **C1L1OTsMeCN** (2,5 mol %, 0,01 mmol) uz usporedbu s reakcijom kataliziranom s **K8** (5 mol %, 0,02 mmol).

Praćenjem reakcija kataliziranih monopaladiranim spojevima i onih gdje su kao katalizatori korištene paladijeve soli (monomernog tipa) istih aniona (slika 73a) utvrđeno je kako su induksijska vremena reakcija korištenjem monopaladiranih tipova spojeva nešto duža. Kako bi se objasnila uočena razlika na početku reakcije, priređen je monomerni katalizator **C1L1OTsMeCN** kod kojeg je na paladijev atom koordinirana molekula acetonitrila, dok je tosilatni ligand vezan monodentatno. Usporedbom trajanja induksijskog perioda pokazano je kako je reakcija katalizirana monomerom **C1L1OTsMeCN** mnogo brža od reakcije katalizirane dimerom **C1L1OTs** (slika 73b), dok su iskorištenja reakcija usporediva (tablica 7).

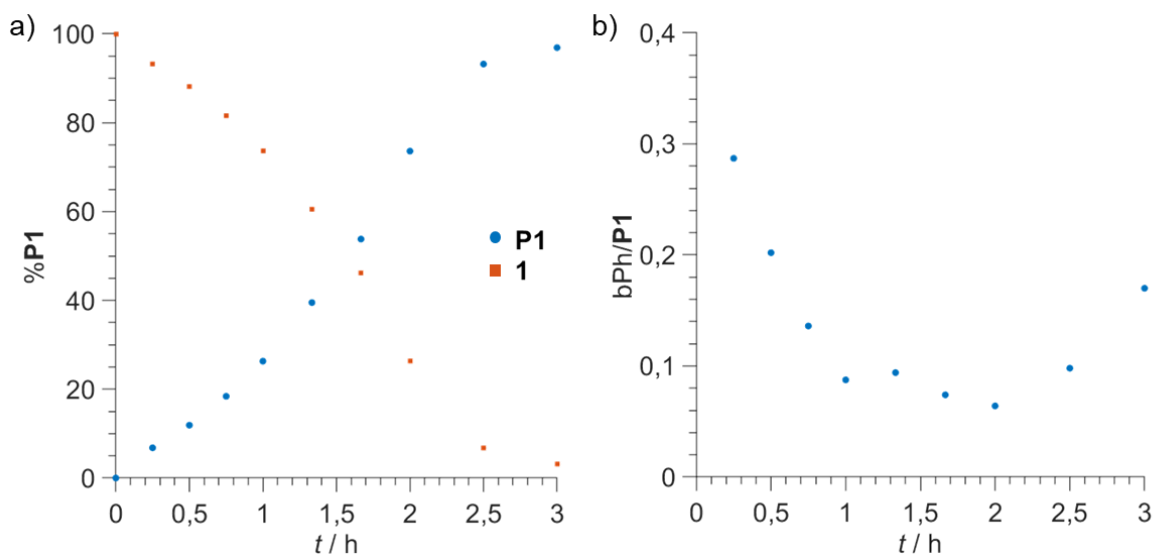
Sličan je trend uočen i pri korištenju koordinacijskih spojeva s vezanim kloridnim (**K4** i **K6**), odnosno tosilatnim (**K8**) ligandima.

Uz praćenje reakcije Ramanovom spektroskopijom *in situ* provedeno je praćenje reakcije katalizirane **C1L1OTs** *ex situ* spektroskopijom ^1H NMR (slika 74a). Uočeno je kako na početku reakcije dolazi do vidljivog značajnog nastanka benzena kao produkta neželjene reakcije protodeboronacije PBA što nije u toj mjeri uočeno korištenjem katalizatora **K1** i **K8**. Moguće da je ovo posljedica prisutnosti paladijevih vrsta katalitički neaktivnih za SM reakciju, te je stoga najprije potrebna transformacija **C1L1OTs** u aktivni oblik koji zatim ulazi u SM reakciju. Dakle, aktivacija paladiranog katalizatora sporija je od neželjene sporedne reakcije protodeboronacije. Protodeboronacija je u ovom slučaju vjerojatno olakšana korištenjem katalizatora s tosilatnim ligandom koji nakon potencijalne disocijacije s paladija može međumolekulskim interakcijama s PBA pospješiti njezinu protodeboronaciju kiselinom-potpomognutim prijenosom protona.¹⁶¹

Praćenjem *ex situ* SM reakcije supstrata **1** uz **C1L1OTs** primijećen je sigmoidalan porast količine produkta **P1** što je u skladu s podacima dobivenim Ramanovim praćenjem *in situ*. U početku reakcije omjer produkta istovrsnog spajanja **bPh** i produkta unakrsnog spajanja **P1** pokazuje kako dolazi do istovremenog nastanka oba produkta u značajnoj količini. Nakon otprilike 1 sata mljevenja dolazi do promjene selektivnosti te se pretvorba PBA usmjerava prema nastanku željenog produkta **P1**. Na kraju reakcije, kada je koncentracija produkta **P1** velika, odnosno količina dostupnog supstrata **1** mala, ponovno dolazi do porasta količine bifenila uslijed korištenja 30 % viška PBA u reakcijskoj smjesi u odnosu na supstrat **1** (slika 75).

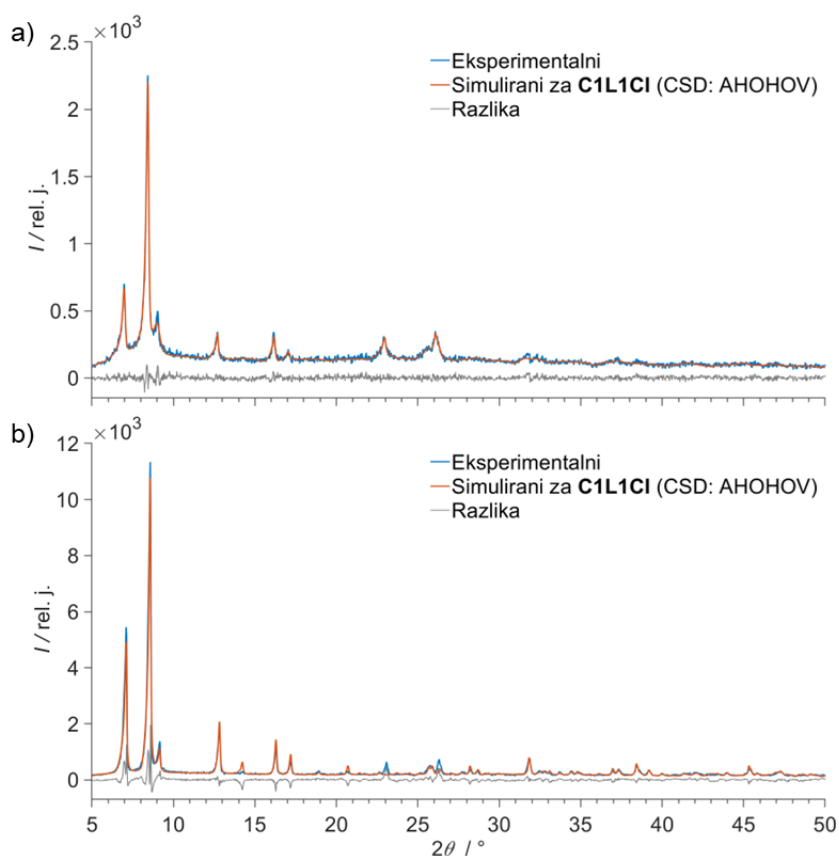


Slika 74. Praćenje *ex situ* mehanokemijske reakcije **1** (0,4 mmol), PBA (0,52 mmol), K_2CO_3 (0,96 mmol) i **C1L1OTs** (2,5 mol %, 0,01 mmol) uz SiO_2 (250 mg) spektroskopijom NMR u $CDCl_3$ (600 MHz, 298 K) uz prikazane spektre 1H NMR spojeva **1**, **P1** i **bPh**. Signal benzena označen je plavim pravokutnikom.



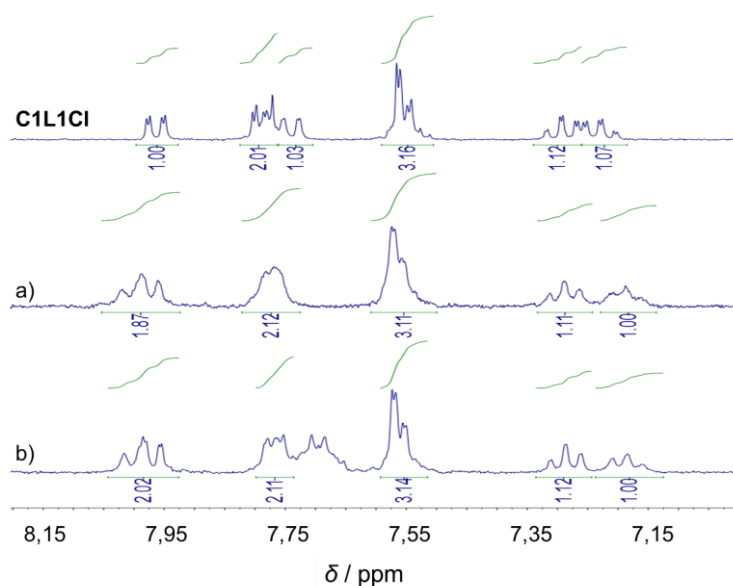
Slika 75. a) Količine **1** i **P1**, te b) omjer **bPh/P1** dobiveni praćenjem *ex situ* mehanokemijske reakcije **1** (0,4 mmol), PBA (0,52 mmol), K_2CO_3 (0,96 mmol) i **C1L1OTs** (5 mol %, 0,02 mmol) uz SiO_2 (250 mg) spektroskopijom NMR u $CDCl_3$ (600 MHz, 298 K).

Kako bi se utvrdio kemijski sastav paladijevih vrsta preostalih nakon provedbe SM reakcije, pokušana je njihova izolacija iz reakcijskih smjesa gdje su kao katalizatori korišteni **C1L1Cl** i **C1L1OTsMeCN**. Analiza difraktograma praha izoliranih krutina pokazala je veliku međusobnu sličnost. Rietveldovim se utočnjavanjem uz korištenje poznate strukture **C1L1Cl** (CSD: AHOHOV) pokušalo utvrditi odgovara li struktura izoliranog katalizatora nakon reakcije onoj spoja **C1L1Cl**. Iako je dobiveno dobro slaganje (slika 76a), zbog loših difrakcijskih podataka nije bilo moguće sa sigurnošću utvrditi je li riječ o **C1L1Cl** ili možda o spoju s drugim anionom. Osim toga, dobro slaganje difraktograma s onim strukture **C1L1Cl** dobiveno je i s izoliranom krutinom preostalom nakon reakcije katalizirane s **C1L1OTsMeCN** (slika 76b). U tom su slučaju dobiveni kvalitetniji difrakcijski podaci te je zaključeno kako se u tom slučaju ne može raditi o kloridnom spoju jer u toj reakcije nisu bili prisutni kloridni ioni. Kako dobiveni difraktogram uglavnom odgovara strukturi **C1L1Cl** pretpostavljeno je da se radi o spoju slične dimerne strukture te je provedena analiza spektroskopijom ^1H NMR u otopini.



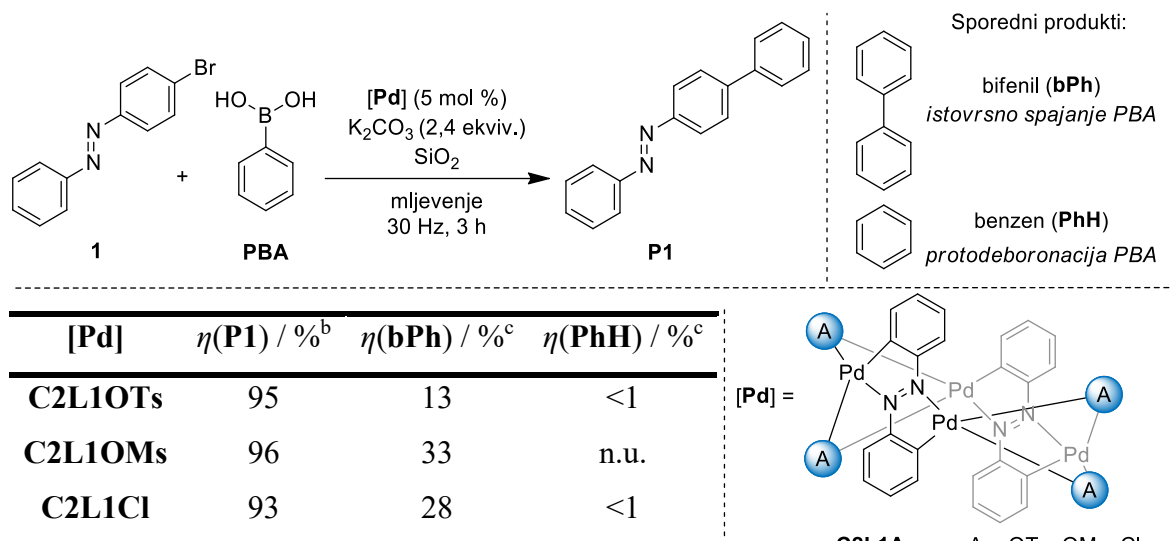
Slika 76. Prikaz Rietveldovog utočnjavanja podataka dobivenih difrakcijskom analizom praha korištenjem strukture **C1L1Cl** za izoliranu paladijevu vrstu iz SM reakcije s a) **C1L1Cl** i b) **C1L1OTsMeCN**.

Za reakcije oba spoja, **C1L1Cl** i **C1L1OTsMeCN**, izolirana vrsta jest monopaladirani azobenzen s malim pomacima u odnosu na spoj **C1L1Cl**, dok je u spektru spoja **C1L1OTsMeCN** prisutan signal koji nije sa sigurnošću asigniran. Pretpostavljeno je kako se radi o bromidnom spoju **C1L1Br** koji nastaje tijekom reakcije izmjenom aniona vezanog na paladij u monopaladiranom spoju. Naime, prilikom SM reakcije nakon reakcije transmetalacije dolazi do formiranja KBr-a čija količina se povećava s napretkom reakcije. Poznato je da paladirani spojevi azobenzena podliježu reakciji izmjene liganada u čvrstom stanju u suvišku alkalijskih soli.¹⁵⁹ Alternativno, tijekom reakcije u prisustvu baze može doći do nastanka hidroksidnim ionom premoštenih (μ -OH) dimernih paladijevih vrsta.¹⁶⁰ Iako nije bilo moguće sa sigurnošću potvrditi anion koji se nalazi u strukturi izoliranih spojeva, iz omjera integrala signala u spektrima NMR može se zaključiti kako tijekom SM reakcije ne dolazi do cijepanja veze Pd–C te da se stoga reakcija vjerojatno odvija putem Pd(II)/Pd(IV) katalitičkog ciklusa.



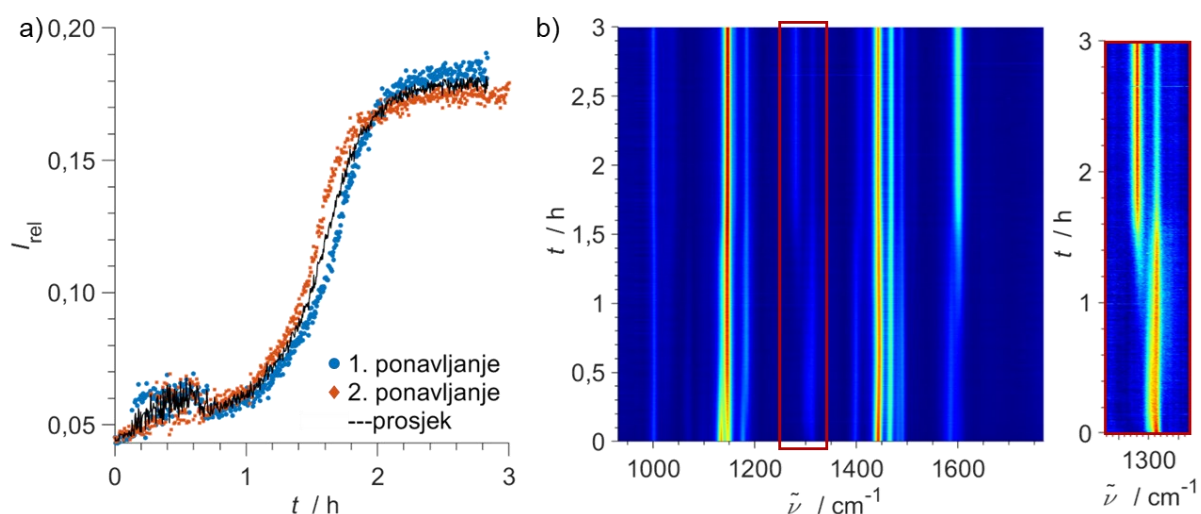
Slika 77. Usporedba aromatskog dijela spektara ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 298 K) spoja **C1L1Cl** sa spektrima izoliranih spojeva iz SM reakcije uz katalizator a) **C1L1Cl** i b) **C1L1OTsMeCN**.

Nakon provedbe SM reakcija kataliziranih monopaladiranim spojevima provedene su reakcije gdje su kao katalizatori korišteni dipaladirani spojevi azobenzena tipa **C2**. Ovaj tip spojeva do sad nije ispitan u reakcijama unakrsnih spajanja provedenim u otopini ili u čvrstom stanju.

Tablica 8. SM reakcija supstrata **1** uz različite paladirane katalizatore **C2** tipa.^a

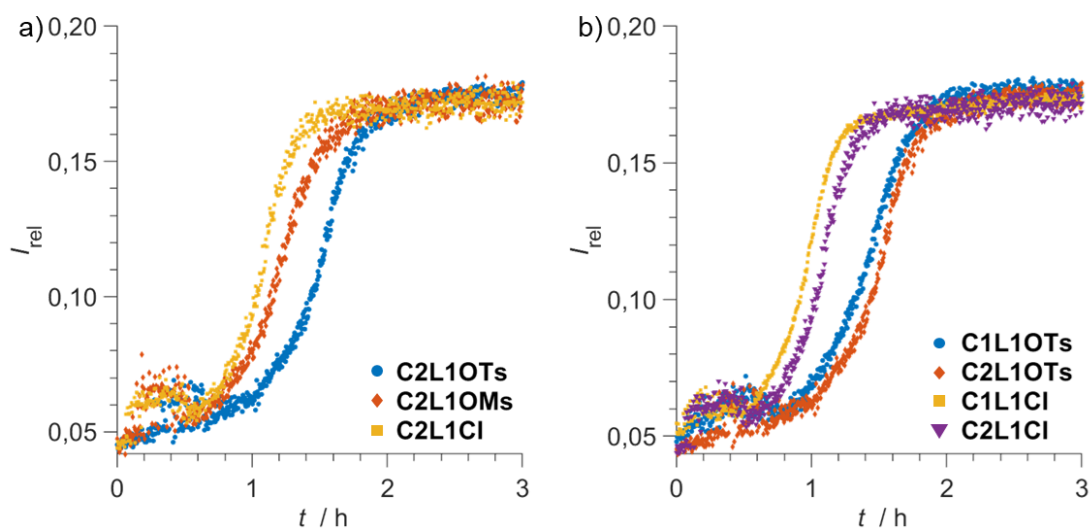
^aReakcijski uvjeti: 30 Hz, 3 sata, 14 mL PMMA posudica, WC(Ni) kuglica ($d = 6$ mm, $m = 1,7$ g), **1** (104,5 mg, 0,40 mmol), PBA (63,4 mg, 0,52 mmol), [Pd] (5 mol %), K₂CO₃ (0,96 mmol), SiO₂ (250 mg). ^bNMR iskorištenje s obzirom na **1**. ^cNMR iskorištenje s obzirom na PBA. (n.u. - nije uočeno).

Reakcija sa spojem **C2L1OTs** pokazala je dobru reproducibilnost reakcijskih profila dobivenih praćenjem reakcija Ramanovom spektroskopijom *in situ* (slika 78a). Kao i u slučaju monopaladiranih katalizatora, može se primijetiti sigmoidalan porast koncentracije produkta **P1** nakon početnog induksijskog perioda. Dakle, i u ovom slučaju najprije dolazi do transformacije korištenih spojeva u katalitički aktivne vrste. Navedeno se može primijetiti u 2D prikazu Ramanovog praćenja *in situ* oko 1300 cm⁻¹ (slika 78b). Zbog veće fluorescencije dipaladiranog tipa spojeva u čvrstom stanju, osim vrpce supstrata **1** pri 1315 cm⁻¹ nakon nekoliko minuta mljevenja dolazi do pojave široke vrpce pri 1309 cm⁻¹ koja nije primijećena korištenjem koordinacijskih spojeva paladija u poglavlju 4.2. ili monopaladiranih spojeva. Nakon slabljenja navedene vrpce dolazi do pojave vrpce koje odgovaraju produktu **P1** pri 1281 i 1315 cm⁻¹.



Slika 78. a) Promjene intenziteta Ramanove vrpce pri 1599 cm^{-1} tijekom dva ponavljanja reakcije uz prikazanu prosječnu promjenu; b) 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* s uvećanim prikazom područja oko 1300 cm^{-1} . Praćena je reakcija **1** ($0,4\text{ mmol}$), PBA ($0,52\text{ mmol}$), **C2L1OTs** ($1,25\text{ mol } \%$, $5 \cdot 10^{-6}\text{ mol}$) i K_2CO_3 ($0,96\text{ mmol}$) uz SiO_2 (250 mg).

Iz reakcijskih profila izvedenih praćenjem Ramanovom spektroskopijom *in situ* mogu se primijetiti razlike u trajanju indukcijskog perioda reakcije (slika 79a). Uz **C2L1OTs** indukcijski je period najduži, dok je za **C2L1OMs** i **C2L1Cl** nešto kraći (oko pola sata). Različito trajanje indukcijskog perioda dobiveno korištenjem spojeva sa sulfonatnim anionima može se objasniti olakšanom izmjenom mezilatnog aniona u odnosu na tosilat koja je primijećena za spoj **C2L1OMsMeCN** opisan u 4.4.3. Nadalje, manji i sterički manje zahtjevni mezilatni anioni manje ometaju početnu transformaciju katalizatora i proces oksidativne adicije supstrata **1** na paladij. Također, mezilatni se anioni često koriste u dizajnu Buchwaldovih katalizatora novijih generacija čime se omogućuje olakšano vezanje velikih fosfinskih liganada. Reakcija s dipaladiranim katalizatorima s vezanim kloridom ima najkraći indukcijski period što je opaženo i za monopaladirane spojeve.



Slika 79. a) Promjene intenziteta Ramanove vrpce pri 1599 cm^{-1} tijekom reakcije **1** ($0,4\text{ mmol}$), PBA ($0,52\text{ mmol}$) i K_2CO_3 ($0,96\text{ mmol}$) katalizirane dipaladiranim katalizatorom ($1,25\text{ mol } \%$, $5 \cdot 10^{-6}\text{ mol}$) uz SiO_2 (250 mg), b) usporedba promjena Ramanove vrpce pri 1599 cm^{-1} tijekom reakcija kataliziranih monopaladiranim (**C1**, $2,5\text{ mol } \%$, $0,01\text{ mmol}$) ili dipaladiranim (**C2**, $1,25\text{ mol } \%$, $5 \cdot 10^{-6}\text{ mol}$) spojevima koji sadrže iste anione (klorid ili tosilat).

Proučavanje SM reakcija s dipaladiranim katalizatorima, osim utjecaja aniona na katalitičku aktivnost, omogućilo je direktnu usporedbu s monopaladiranim katalizatorima koji sadrže iste anione. Reakcijski profili reakcija kataliziranih spojevima koji sadrže isti anion (slika 79a) vrlo su slični. Uočava se samo malo produljenje induksijskog perioda u slučaju dipaladiranih katalizatora. Kako su dipaladirani spojevi azobenzena strukturno okarakterizirani motivom „zatvorene knjige“ s bidentatno vezanim anionima u mostu, na početku reakcije nužno mora doći do otvaranja dimerne strukture pri čemu barem jedan od bidentatno vezanih liganada postaje monodentatni. To je slučaj i kod monopaladiranih spojeva. Međutim, za stvaranje aktivnijih monomernih vrsta koje mogu ući u proces oksidativne adicije, kod dipaladiranih spojeva se moraju pocijepati barem dva anionska mosta što može objasniti nešto dulji induksijski period dipaladiranih spojeva u odnosu na monopaladirane. Sličnost reakcijskih profila, usporediva iskorištenja reakcija u kojima su količine paladijevih katalizatora koje su dodane u smjesu skalirane prema količini dostupnog paladija na supstrat tako da množinski omjer paladij/supstrat ostaje isti u svim reakcijama, upućuju da su oba paladijeva atoma vezana na azobenzen katalitički aktivna.

4.5.2. Utjecaj funkcionalnih skupina na 4,4'-položajima azobenzena

Pripravljeno je i testirano nekoliko paladiranih derivata azobenzena s kloridima u mostu kako bi se ispitalo utječu li elektron-donorske i/ili elektron-akceptorske skupine na ligandu na katalitičku aktivnost paladiranih azobenzena. Važno je napomenuti kako su monopaladirani spojevi ovisno o vrsti prisutnog supstituenta izolirani i korišteni kao smjese izomera α i β s obzirom na aromatski prsten na kojem je nastala veza Pd–C. Tako je **C1L2Cl** izoliran u približnom omjeru izomera 3:1, a **C1L8Cl** u omjeru 1:1.¹⁷²

Tablica 9. SM reakcija supstrata **1** uz različite paladirane katalizatore **C1** tipa.^a

1 + **PBA** → **P1**

Sporedni produkti:

bifenil (**bPh**)
istovrsno spajanje PBA

benzen (**PhH**)
protodeboronacija PBA

[Pd]	$\eta(\mathbf{P1}) / \%^b$	$\eta(\mathbf{bPh}) / \%^c$	$\eta(\mathbf{PhH}) / \%^c$
C1L1Cl	95(92 ^d)	24	<1
C1L2Cl	95	32	n.u.
C1L4Cl	92	29	<1
C1L5Cl	93	29	<1
C1L8Cl	93	31	<1

[Pd] =

	R ₁	R ₂
L1	H	H
L2	H	Cl
L4	Cl	Cl
L5	H	N(CH ₃) ₂
L8	H	OMe

C1LnCl

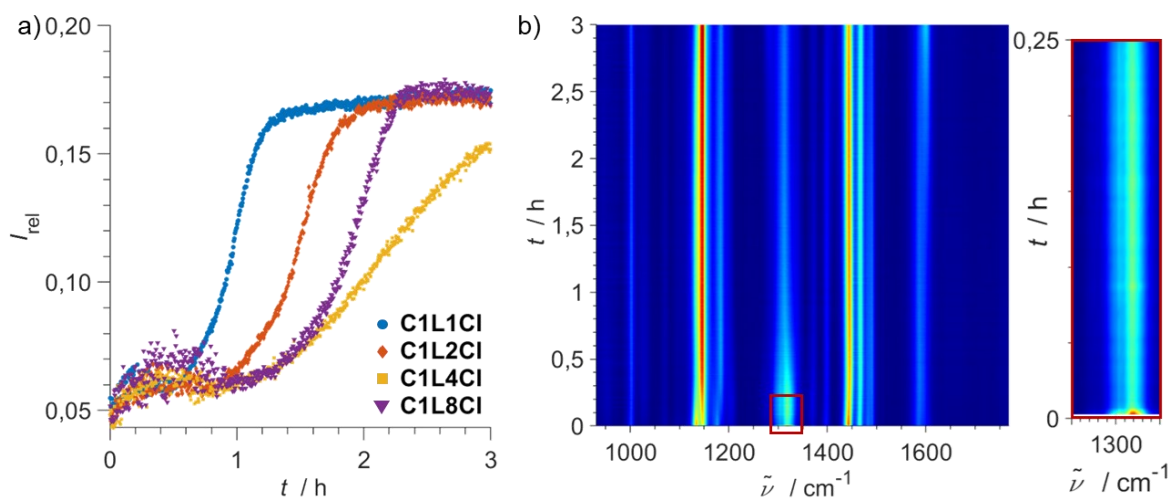
^aReakcijski uvjeti: 30 Hz, 3 sata, 14 mL PMMA posudica, WC(Ni) kuglica ($d = 6$ mm, $m = 1,7$ g), **1** (104,5 mg, 0,40 mmol), PBA (63,4 mg, 0,52 mmol), [Pd] (5 mol %), K₂CO₃ (0,96 mmol), SiO₂ (250 mg). ^bNMR iskorištenje s obzirom na **1**. ^cNMR iskorištenje s obzirom na PBA.

^dIskorištenje nakon izolacije produkta. (n.u. - nije uočeno).

Rezultati pokazuju da su bez obzira na prisustvo različitih funkcionalnih skupina svi korišteni spojevi učinkoviti katalizatori SM reakcije u čvrstom stanju. Nešto više iskorištenje dobiveno je korištenjem monopaladiranih azobenzena (**C1L1Cl**) i 4-kloroazobenzena (**C1L2Cl**) (tablica 9). Najbrža pretvorba u produkt **P1** opažena je u reakciji s paladiranim spojem nesupstituiranog azobenzena **C1L1Cl** (slika 80). Reakcije katalizirane monosupstituiranim monopaladiranim azobenzenima (**C1L2Cl** i **C1L8Cl**) značajno su sporije

od reakcije s **C1L1Cl**, dok je reakcija uz dodatak spoja 4,4'-disupstituiranog liganda (**C1L4Cl**) najsporija od ispitanih spojeva monopaladiranog tipa s kloridnim ligandima (slika 80a). Navedeno se može objasniti elektronskim efektima koji značajno utječu na brzinu procesa elektrofilne adicije, transmetalacije i/ili reduktivne eliminacije.

Praćenjem SM reakcije katalizirane spojem **C1L5Cl** uočena je značajna fluorescencija u čvrstom stanju što je onemogućilo konstruiranje reakcijskog profila. Međutim, uočeno je kako prije pojave vrpce pri 1599 cm^{-1} dolazi do vidljivih pomaka vrpce koje odgovaraju katalizatoru **C1L5Cl** oko 1300 cm^{-1} (slika 80b). Prva transformacija započinje odmah nakon početka mljevenja pri čemu dolazi do smanjenja intenziteta vrpce pri 1300 cm^{-1} i širenja vrpce pri 1320 cm^{-1} . Zatim dolazi do perioda gdje nema drastičnih promjena u Ramanovim spektrima nakon čega dolazi do pojave vrpce pri 1599 cm^{-1} odnosno nastanka produkta **P1**. Iz toga se može zaključiti kako korišteni **C1L5Cl** nije aktivni katalizator već se prilikom reakcije transformira u aktivnu formu u katalitičkom ciklusu. Nažalost zbog malih količina korištenih katalizatora i njihove veoma male topljivosti, izolacija međuprodukta nije bila uspješna.



Slika 80. a) Promjene intenziteta Ramanove vrpce pri 1599 cm^{-1} tijekom reakcije **1** (0,4 mmol), PBA (0,52 mmol), K_2CO_3 (0,96 mmol) katalizirane spojevima **C1LnCl** (2,5 mol %, 0,01 mmol) uz SiO_2 (250 mg), b) 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* reakcije **1** (0,4 mmol), PBA (0,52 mmol), **C1L5OAc** (2,5 mol %, 0,01 mmol) i K_2CO_3 (0,96 mmol) uz SiO_2 (250 mg) s uvećanim prikazom prvih 15 minuta reakcije u području oko 1300 cm^{-1} .

Tablica 10. SM reakcija supstrata **1** uz različite dipaladirane tosilatne katalizatore .^a

1 + **PBA** $\xrightarrow[\text{mljevenje 30 Hz, 3 h}]{[\text{Pd}] (5 \text{ mol } \%), \text{K}_2\text{CO}_3 (2,4 \text{ ekviv.}), \text{SiO}_2}$ **P1**

Sporedni produkti:

bifenil (**bPh**)
istovrsno spajanje PBA

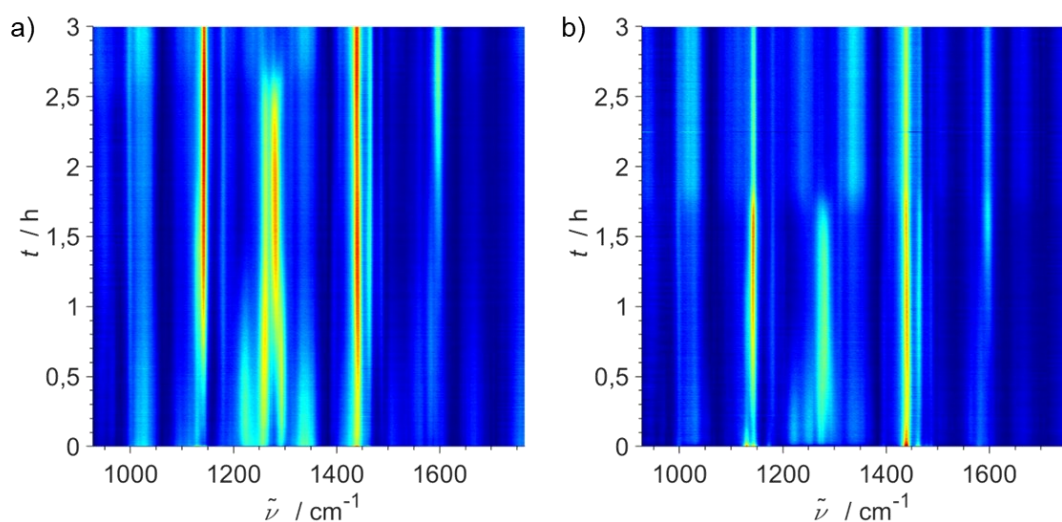
benzen (**PhH**)
protodeboronacija PBA

[Pd]	$\eta(\text{P1}) / \%^b$	$\eta(\text{bPh}) / \%^c$	$\eta(\text{PhH}) / \%^c$
C2L1OTs	95(92 ^d)	18	<1
C2L5OTs	93	23	<1
C2L6OTs	96	22	<1
C2L7OTs	82	23	<1

	R₁	R₂
L1	H	H
L5	H	N(CH ₃) ₂
L6	Cl	N(CH ₃) ₂
L7	NO ₂	N(CH ₃) ₂

A = OTs

^aReakcijski uvjeti: 30 Hz, 3 sata, 14 mL PMMA posudica, WC(Ni) kuglica ($d = 6$ mm, $m = 1,7$ g), **1** (104,5 mg, 0,40 mmol), PBA (63,4 mg, 0,52 mmol), [Pd] (5 mol %), K₂CO₃ (0,96 mmol), SiO₂ (250 mg). ^bNMR iskorištenje s obzirom na **1**. ^cNMR iskorištenje s obzirom na PBA. (n.u. - nije uočeno).



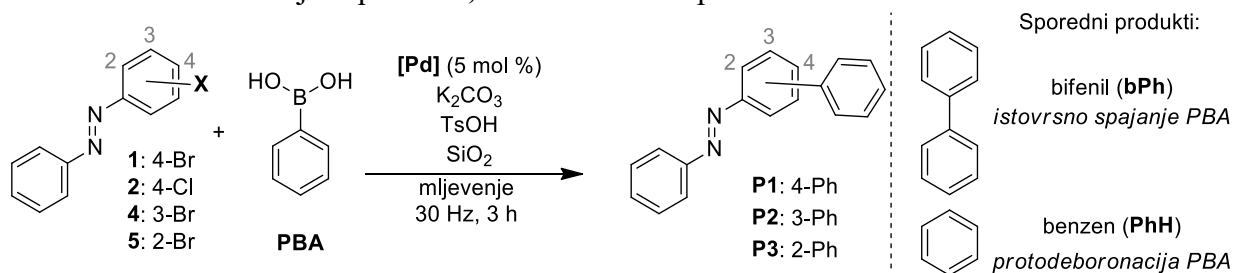
Slika 81. 2D prikazi Ramanovih praćenja *in situ* reakcije **1** (0,4 mmol), PBA (0,52 mmol), K₂CO₃ (0,96 mmol) uz SiO₂ (250 mg) katalizirane s a) **C2L6OTs** (1,25 mol %, $5 \cdot 10^{-6}$ mol) i b) **C2L5OTs** (1,25 mol %, $5 \cdot 10^{-6}$ mol).

Praćenje reakcija kataliziranih spojevima dipaladiranog tipa koji sadrže azobenzenski ligand funkcionaliziran jako elektron-donirajućim supstituentima bilo je otežano zbog izrazito jake fluorescencije reakcijske smjese. Primijećena fluorescencija pripisana je paladiranim vrstama dobivenim iz katalizatora jer je slično uočeno u reakcijama nesupstituiranog azobenzena, iako u mnogo manjoj mjeri. Iz tog razloga za sustave koji snažno fluoresciraju nije bilo moguće dobiti reakcijske profile za SM reakciju praćenjem *in situ* Ramanovom spektroskopijom. Unatoč tome, praćenje reakcije pokazalo je nekoliko vrlo uočljivih promjena. Na početku reakcije vidljive su vrpce koje odgovaraju korištenim spojevima tipa **C2LnOTs** koje se zatim značajno mijenjaju (slika 81). Pretpostavka je kako nakon formiranja aktivnih vrsta dolazi do nastanka produkta reakcije oksidativne adicije čiji bi se Ramanovi spektri trebali značajno razlikovati od spektara primijenjenih spojeva **C2LnOTs**. Prilikom te promjene vidljiv je nastanak vrpce karakteristične za produkt **P1**, dok primijećene vrpce pripisane produktu oksidativne adicije nestaju kako se reakcija bliži kraju. Na kraju reakcije vidljive su vrpce koje odgovaraju produktu **P1** uz vrpce koje nalikuju na spektar početnih spojeva **C2LnOTs**. Nažalost, zbog malih količina korištenih paladijevih spojeva i njihove male topljivosti u većini organskih otapala, nisu uspješno izolirani reakcijski međuprodukti.

4.5.3. Suzuki-Miyaurove reakcije ostalih supstrata katalizirane paladiranim azobenzenima

Kako bi se utvrdila primjenjivost paladiranih katalizatora u mehanokemijskim SM reakcijama supstrata različitog tipa supstitucije (*o*–, *m*–, *p*–), osim na modelnom reakcijskom sustavu supstrata **1**, katalizator **C1L1OTsMeCN** ispitan je kao katalizator SM reakcije supstrata **4** i **5**. Također, ispitan je utjecaj dodatka TsOH u istim reakcijskim uvjetima koji se pokazao kao dobar aditiv prilikom izvođenja SM reakcije supstrata **1**.

Usporedbe iskorištenja provedenih reakcija određenih spektroskopijom ¹H NMR pokazale su kako je paladirani spoj **C1L1OTsMeCN** efikasan katalizator SM reakcije supstrata **1** i **4** uz povećanje iskorištenja u odnosu na reakciju provedenu s katalizatorom **K1** s i bez dodatka TsOH (tablica 11). U slučaju supstrata **5** dolazi do značajnog smanjenja iskorištenja reakcije. Smanjenje efikasnosti katalizatora za *o*–supstituirani supstrat može se pripisati značajnim steričkim smetnjama tijekom oksidativne adicije.

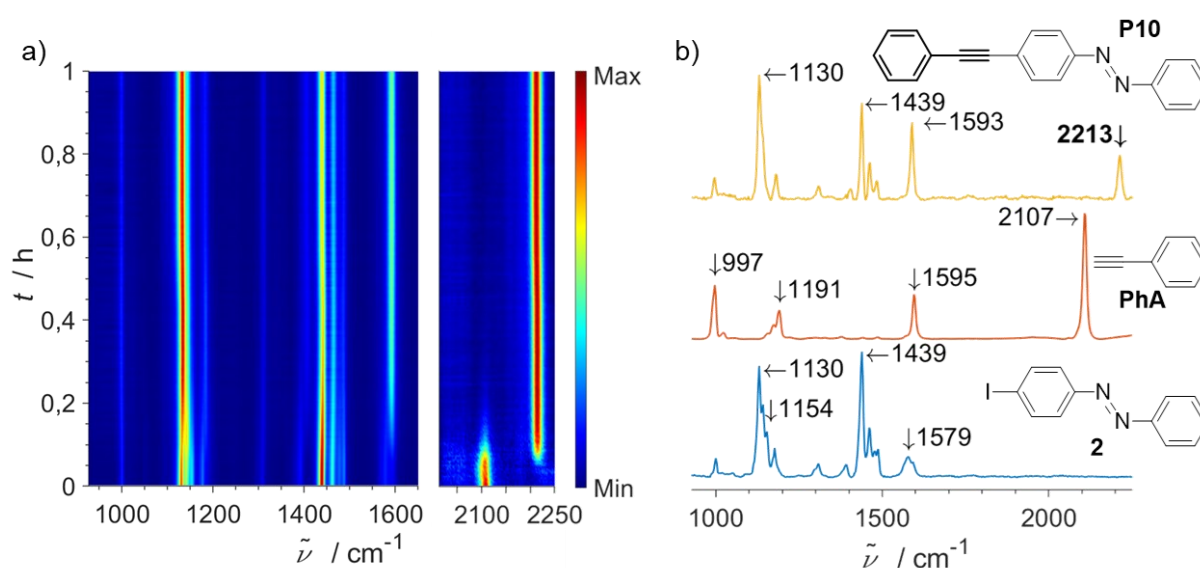
Tablica 11. SM reakcija supstrata **1**, **4** i **5** uz različite paladirane katalizatore.^a

supstrat	[Pd]	TsOH	$\eta(\text{Pn}) / \%^b$	$\eta(\text{bPh}) / \%^c$	$\eta(\text{PhH}) / \%^c$
1	K1	/	84	25	n.u.
	K1	+	91	35	n.u.
	C1L1OTsMeCN	/	95	23	<1.
2	K1	/	<1	24	n.u.
	K1	+	<1	25	1
	C1L1OTsMeCN	/	<1	28	1
4	K1	/	87	34	<1
	K1	+	83	29	<1
	C1L1OTsMeCN	/	99	10	<1
5	K1	/	62	34	9
	K1	+	58	29	9
	C1L1OTsMeCN	/	46	11	7

^aReakcijski uvjeti: 30 Hz, 3 sata, 14 mL PMMA posudica, WC(Ni) kuglica ($d = 6$ mm, $m = 1,7$ g), **1**, **4** ili **5** (0,40 mmol), PBA (0,52 mmol), [Pd] (5 mol %), K₂CO₃ (0,96 mmol), TsOH (0,5 ekviv.), SiO₂ (250 mg). NMR iskorištenje s obzirom na ^b**1** i ^cPBA (n.u. - nije uočeno).

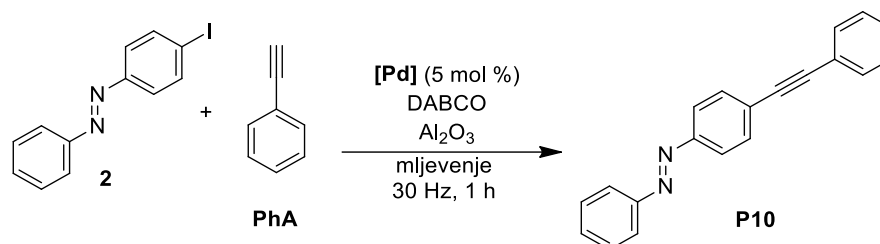
4.5.4. Ostale reakcije unakrsnog spajanja katalizirane paladiranim azobenzenima

Katalitička aktivnost paladiranih spojeva do sada nije ispitana u drugim mehanokemijskim reakcijama unakrsnih spajanja. Stoga su provedene Sonogashirina, Mizoroki-Heckova i Buchwald-Hartwigova reakcija u čvrstom stanju koristeći analogne uvjete onima za SM reakciju nakon prilagodbe potrebnih reagenasa. Nažalost, jedino je u Sonogashirinoj reakciji nastao željeni produkt uz **K1** ili paladirane azobenzene kao katalizatore. Nakon optimizacije reakcijskih uvjeta kojom je omogućeno praćenje reakcije Ramanovom spektroskopijom *in situ* (slika 82a) provedene su reakcije korištenjem katalizatora **C1L1OTsMeCN** i **C2L1OTs**.



Slika 82. a) 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* reakcije **2** (0,40 mmol), PhA (0,50 mmol), DABCO (0,50 mmol) i **K1** (5 mol %) uz Al_2O_3 (700 mg), b) Ramanovi spektri supstrata **2**, reagensa PhA i produkta **P10** prikupljeni *ex situ* s označenim karakterističnim vrpčama.

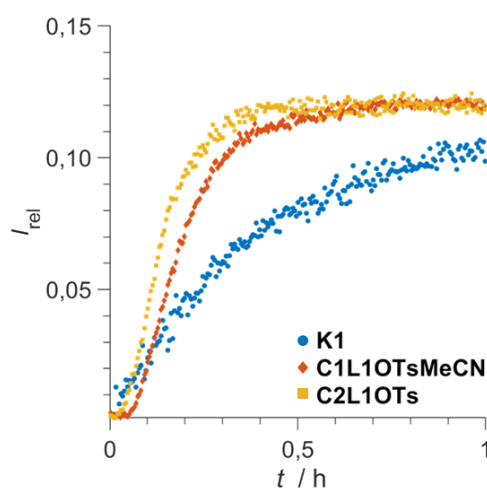
Prilikom Sonogashirine reakcije nastaje nova veza $\text{C}\equiv\text{C}$ koje se može uočiti pojavom Ramanove vrpce jakog intenziteta pri 2213 cm^{-1} uz promjenu u položaju široke vrpce koja odgovara istezanjima aromatskih veza $\text{C}=\text{C}$ fenilnih prstenova supstrata **2** s 1579 cm^{-1} na oštru vrpču pri 1593 cm^{-1} u produktu **P10** (slika 82b). Također, tijekom reakcije uočljiv je nestanak vrpce koja odgovara istezanju veze $\text{C}\equiv\text{C}$ fenilacetilena, dok se istezanja azo skupine značajno ne mijenjaju. Za dobivanje reakcijskih profila Sonogashirine reakcije korištena je vrpca pri 2213 cm^{-1} te je opisana pseudo-Voigtovom funkcijom čiji je maksimalni intenzitet praćen u vremenu.

Tablica 12. Sonogashira reakcija supstrata **2** uz različite katalizatore.^a

Unos	[Pd]	$\eta(\text{P10}) / \%^b$
1	K1	75
2	C1L1OTsMeCN	91
3	C2L1OTs	87

^aReakcijski uvjeti: 30 Hz, 1 sat, 14 mL PMMA posudica, WC(Ni) kuglica ($d = 6$ mm, $m = 1,7$ g), **2** (123,3 mg, 0,40 mmol), PhA (51,1 mg, 0,50 mmol), DABCO (56,1 mg, 0,50 mmol), [Pd] (5 mol %), Al_2O_3 (700 mg). ^bNMR iskorištenje s obzirom na **2**.

Iz dobivenih rezultata može se uočiti kako su paladirani azobenzeni učinkoviti katalizatori za Sonogashirinu reakciju bez bakrova kokatalizatora pri čemu su korištenjem paladiranih katalizatora iskorištenja reakcija veća u usporedbi s reakcijom uz **K1**. Osim toga, reakcijski se profili reakcija kataliziranih s **K1** i paladiranim azobenzenima značajno razlikuju (slika 83). U slučaju paladiranih azobenzena reakcije prate sigmoidalni trend koji je uočen i prilikom provedbe SM reakcija što upućuje da dolazi do početne aktivacije paladiranih azobenzenskih katalizatora.



Slika 83. a) Promjene intenziteta Ramanove vrpce pri 2213 cm^{-1} tijekom reakcije **2** (0,4 mmol), PhA (0,5 mmol), DABCO (0,5 mmol) s različitim katalizatorima (5 mol %) uz Al_2O_3 (700 mg).

§ 5. ZAKLJUČAK

U ovoj je doktorskoj disertaciji po prvi put detaljno proučena Suzuki-Miyaurova reakcija u čvrstom stanju primjenom Ramanove spektroskopije *in situ*. Praćenjem reakcija u realnom vremenu omogućena je direktna usporedba više reakcijskih parametara (trajanje reakcije, primijenjena baza, omjer reaktanata, vrsta katalizatora, vrsta i količina aditiva) te su u kombinaciji sa spektroskopijom ^1H NMR određeni čimbenici koji doprinose uspješnosti reakcije. Ispitana je katalitička aktivnost 17 paladijevih katalizatora različitih oksidacijskih stanja, strukture te vrste i načina vezanja anionskih i donornih liganada. Uočena je značajno bolja katalitička aktivnost monomernih katalizatora, posebice onih koji u sastavu sadrže monodentatno vezane halogenide ili *N*-donorne ligande. Također, pokazano je kako su spojevi koji sadrže fosfinske ili kelatne ligande slabo aktivni katalizatori u čvrstom stanju. Na modelnoj Suzuki-Miyaurovoj reakciji kataliziranoj paladijevim(II) acetatom, koji se često koristi kao katalizator reakcija unakrsnih spajanja, ispitan je utjecaj različitih pomoćnih sredstava za mljevenje, izbora baze i drugih dodataka reakcijskoj smjesi na tijek i ishod reakcije. Prisustvo Brønstedovih kiselina dovodi do većih iskorištenja reakcije što je primijenjeno za daljnji razvoj metode za pripravu organometalnih spojeva derivata azobenzena aktivacijom veze C–H. Dobiveni rezultati pokazuju značajan pozitivan utjecaj povećanja vrijednosti pK_a kiseline dodane reakcijskoj smjesi na brzinu i iskorištenje reakcije paladacije. Na temelju navedenih rezultata, uspješno su uz dodatak kiseline priređeni novi derivati paladocikličkih spojeva azobenzena. Praćenje reakcija potvrdilo je da je reakcija dipaladacije iznimno brza (za neke završi u otprilike 30 minuta) pri čemu je izolirano iskorištenje značajno povećano uz korištenje manjih količina paladijevog reaktanta u odnosu na dosad poznate sintetske protokole u otopini i čvrstom stanju. Također, istraživanje je ukazalo da se mono- i dipaladacija odvijaju paralelno, vjerojatno dominantno preko monomernih vrsta koje tijekom reakcije dimeriziraju u izolirani produkt. Korak prijenosa protona potpomognut je dodatkom kiseline (uključujući vodu), pri čemu je dodatak vode i jake kiseline najučinkovitija metoda za ubrzanje reakcije. Uz navedeno, strukturno je okarakteriziran prvi dipaladociklički spoj „zatvorenog tipa“ koji sadrži dva različita premošćujuća aniona što pokazuje stabilnost spojeva ovog tipa. Na temelju ovog rezultata može se pretpostaviti prisutnost „miješanih“ tipova spojeva u smjesama u kojima je uz paladijev(II) acetat dodana i kiselina. Osim toga, kristalizacijom dipaladocikličkih spojeva

iz mokrog acetonitrila dobivene su strukture dvaju spojeva u kojima se nalazi koordinirana voda vodikovim vezama u interakciji s nekoordiniranim sulfonatima. Time je eksperimentalno opravdano pretpostaviti kako sulfonska kiselina u smjesi lako može sudjelovati iz vanjske koordinacijske sfere paladija u izlasku protona s liganda što je predloženo i na temelju dostupnih kvantno-kemijskih računa mogućih prijelaznih stanja za monopaladaciju azobenzena.

Novi paladociklički spojevi ispitani su kao katalizatori modelne Suzuki-Miyaurove i Sonogashirine reakcije što predstavlja prvo ispitivanje katalitičke aktivnosti ovog tipa spojeva u čvrstom stanju. Priređeni spojevi iznimno su učinkoviti katalizatori navedenih reakcija pri čemu iskorištenja nadilaze iskorištenja dobivena primjenom strukturno jednostavnijih paladijevih spojeva ispitanih u prvom dijelu istraživanja. Brzina reakcije veća je uz monomerne paladocikličke katalizatore. Različiti supstituenti u 4- i 4'-položajima azobenzenorskog liganda u katalizatoru nisu značajno utjecali na iskorištenja reakcija unakrsnog spajanja. Nadalje, analizom praćenja Suzuki-Miyaurove reakcije katalizirane dipaladocikličkim spojevima utvrđeno je kako su oba paladijeva atoma vezana na azobenzen katalitički aktivna.

Uspješnost Suzuki-Miyaurove reakcije u čvrstom stanju u prisutnosti različitih organskih baza značajno je različita u odnosu na reakcije u otopini. Točnije, utvrđeno je nastajanje stabilnih B←N adukata boroksina (dehidratiziranog trimera boronske kiseline) s organskim bazama prisutnima u reakcijskoj smjesi. Provedbom reakcija različitih množinskih omjera fenilboronske kiseline i amina (3:1, 3:2 i 6:1) u čvrstom stanju uspješno je priređeno više strukturno različitih tipova B←N adukata pri čemu se ističe prvi izolirani i strukturno okarakterizirani adukt koji sadrži dva različita amina vezana na jednu molekulu boroksina. Također, praćenjem reakcija primjenom Ramanove spektroskopije *in situ* uz *ex situ* difrakcijsku analizu praškaste reakcijske smjese pokazano je kako je moguće jednostavno kontrolirati ishod reakcije odabirom omjera reaktanata. Uz navedeno, pokazano je kako u reakciji amina i boronske kiseline prvo nastaju vrste povezane vodikovim vezama nakon čega dolazi do iznimno brze trimerizacije boronske kiseline uz vezanje dušikova atoma na borove atome u šesteročlanom prstenu boroksina. Korištenjem amina različite bazičnosti (vrijednosti pK_a 2,5-11,2) i reakcijama kompeticijskog vezanja tri različita amina pokazano je kakostabilnost adukata raste s povećanjem bazičnosti amina što se slaže s dostupnim rezultatima kvantno-kemijskih računa.

Očekuje se kako će rezultati opisani u ovoj doktorskoj disertaciji doprinijeti daljnjem razvoju, razumijevanju i primjeni sintetskih metoda u čvrstom stanju za pripravu organometalnih spojeva paladija, a vjerojatno i drugih metala, reakcijom aktivacije veze C–H. Također, predviđa se proširenje primjene paladocikličkih katalizatora na reakcije unakrsnih spajanja u čvrstom stanju. Nadalje, opisani rezultati proučavanja aminom-potpomognute trimerizacije boronske kiseline nude bolje razumijevanje ponašanja boronskih kiselina u prisustvu amina. Sve navedeno će doprinijeti razvoju sintetskih metoda u čvrstom stanju za pripravu i primjenu funkcionaliziranih borovih spojeva.

§ 6. POPIS OZNAKÂ, KRATICÂ I SIMBOLÂ

2,2'-bpy - 2,2'-bipiridin

AcOH - octena kiselina

ALS - metoda naizmjeničnih najmanjih kvadrata

bPh - 1,1'-bifenil

bpy - 4,4'-bipiridin

CDCl₃ - deuterirani kloroform

ClAcOH - kloroctena kiselina

COF - kovalentno vezane organske mreže

CSD - Cambridge Structural Database

d - dublet

DABCO - 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktan

DCM - diklormetan

DFT - teorija funkcionala gustoće

DMAP - 4-(*N,N*-dimetilamino)piridin

DMF - *N,N*-dimetilformamid

DMSO - dimetil sulfoksid

EDG - elektron-donirajuća skupina

EWG - elektron-odvlačeća skupina

F₃AcOH - trifluoroctena kiselina

hmt - 1,3,5,7-tetrazaadamantan

IAG - ionima potpomognuto mljevenje

ILAG - ionima i tekućinom potpomognuto mljevenje

IR - infracrvena spektroskopija

*I*_{rel} - relativni intenzitet

J - konstanta sprege

LAG - tekućinom potpomognuto mljevenje

m - multiplet

MCR - multivarijatna metoda za razlučivanje krivulja

MeCN - acetonitril

MeOH - metanol
MOF - metaloorganskih mreža
MsOH - metansulfonska kiselina
NG - suho mljevenje
NMR - nuklearna magnetska rezonancija
PBA - fenilboronska kiselina
PCA - metoda analize glavnih komponenti
PCM - engl. *polarizable continuum modeling*
PEG - polietilen glikol
PhAc - fenilacetilen
PhH - benzen
pip - piperidin
PMMA - polimetilmetakrilat
POLAG - polimerima potpomognuto mljevenje
ppm - dijelovi na milijun
PTFE - politetrafluoretilen
PXRD - difrakcija rendgenskih zraka na praškastom uzorku
py - piridin
pyz - pirazol
RAM - rezonantno akustično miješanje
s - singlet
SM - Suzuki-Miyaurova
t - triplet
terpy - 1²,2²:2⁶,3²-terpiridin
THF - tetrahidrofuran
TsOH - *p*-toluensulfonska kiselina

§ 7. LITERATURNI IZVORI

1. N. Miyaoura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **20** (1979) 3437–3440.
2. I. P. Beletskaya, F. Alonso, V. Tyurin, *Coord. Chem. Rev.* **385** (2019) 137–173.
3. B. S. Kadu, *Catal. Sci. Technol.* **11** (2021) 1186–1221.
4. K. Kubota, H. Ito, *Trends Chem.* **2** (2020) 1066–1081.
5. S. Lukin, K. Užarević, I. Halasz, *Nat. Protoc.* **16** (2021) 3492–3521.
6. M. Guadalupe Vasquez-Ríos, G. Campillo-Alvarado, L. R. MacGillivray, *Angew. Chem. Int. Ed.* **62** (2023) e202308350.
7. M. Pajić, M. Juribašić Kulcsár, *Chem. Eur. J.* **30** (2024) e202400190.
8. J. Váňa, J. Bartáček, J. Hanusek, J. Roithová, M. Sedlák, *J. Org. Chem.* **84** (2019) 12746–12754.
9. X. Ma, S. Tian, *Adv. Synth. Catal.* **355** (2013) 337–340.
10. D. Barišić, I. Halasz, A. Bjelopetrović, D. Babić, M. Ćurić, *Organometallics* **41** (2022) 1284–1294.
11. D. Barišić, M. Pajić, I. Halasz, D. Babić, M. Ćurić, *Beilstein J. Org. Chem.* **18** (2022) 680–687.
12. J. M. Vila, M. T. Pereira, F. Lucio-Martínez, F. Reigosa, u A. R. Kapdi (ur.), *Palladacycles: Catalysis and Beyond*, Elsevier, 2019, str. 1–20.
13. J. P. Wolfe, J. Jack Li, u *Tetrahedron Organic Chemistry Series*. **26** (2007), str. 1–35.
14. L.-C. Campeau, N. Hazari, *Organometallics* **38** (2019) 3–35.
15. P. Devendar, R.-Y. Qu, W.-M. Kang, B. He, G.-F. Yang, *J. Agric. Food Chem.* **66** (2018) 8914–8934.
16. R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **37** (1972) 2320–2322.
17. H. Takaya, N. Todo, T. Hosoya, T. Minegishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **44** (1971) 1175–1178.
18. K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **653** (2002) 46–49.
19. A. O. King, N. Okukado, E. Negishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1977) 683–684.
20. D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 3636–3638.
21. F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **116** (1994) 5969–5970.
22. C. F. J. Barnard, *Organometallics* **27** (2008) 5402–5422.
23. M. Mirza-Aghayan, A. S. Moieni, *J. Organomet. Chem.* **1025** (2025) 123484.
24. T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **110** (2010) 1147–1169.
25. P. G. Gildner, T. J. Colacot, *Organometallics* **34** (2015) 5497–5508.
26. P. Y. Choy, X. He, F. Y. Kwong, u A. R. Kapdi (ur.), *Palladacycles: Catalysis and Beyond*, Elsevier, 2019, str. 21–173.

27. J. L. Serrano, T. R. Girase, u A. R. Kapdi (ur.), *Palladacycles: Catalysis and Beyond*, Elsevier, 2019, str. 175–224.
28. M. Albrecht, *Chem. Rev.* **110** (2010) 576–623.
29. J. P. Kleiman, Michael. Dubeck, *J. Am. Chem. Soc.* **85** (1963) 1544–1545.
30. A. C. Cope, R. W. Siekman, *J. Am. Chem. Soc.* **87** (1965) 3272–3273.
31. J. M. Zakis, T. Smejkal, J. Wencel-Delord, *Chem. Commun.* **58** (2022) 483–490.
32. H. C. Malinakova u A. R. Kapdi (ur.), *Palladacycles: Catalysis and Beyond*, Elsevier, 2019, str. 263–295.
33. P. Bangde, D. Prajapati, P. Dandekar, I. J. S. Fairlamb, A. R. Kapdi, u A. R. Kapdi (ur.), *Palladacycles: Catalysis and Beyond*, Elsevier, 2019, str. 343–370.
34. M. Sun, H. Yu, K. Zhang, S. Wang, T. Hayat, A. Alsaedi, D. Huang, *ACS Sens.* **3** (2018) 285–289.
35. A. Monas, K. Užarević, I. Halasz, M. J. Kulcsár, M. Ćurić, *Chem. Commun.* **52** (2016) 12960–12963.
36. V. V. Dunina, O. A. Zalevskaya, V. M. Potapov, *Russ. Chem. Rev.* **57** (1988) 250–269.
37. A. C. Cope, E. C. Friedrich, *J. Am. Chem. Soc.* **90** (1968) 909–913.
38. M. Juribašić, A. Budimir, S. Kazazić, M. Ćurić, *Inorg. Chem.* **52** (2013) 12749–12757.
39. M. Juribašić, M. Ćurić, K. Molčanov, D. Matković-Čalogović, D. Babić, *Dalton Trans.* **39** (2010) 8769.
40. L. Ackermann, *Chem. Rev.* **111** (2011) 1315–1345.
41. M. Anand, R. B. Sunoj, *Organometallics* **31** (2012) 6466–6481.
42. W. Rauf, J. M. Brown, *Org. Biomol. Chem.* **14** (2016) 5251–5257.
43. N. N. Lyalina, S. V. Dargina, A. N. Sobolev, T. M. Buslaeva, I. P. Romm, *Koord. Khim.* **19** (1993) 57–63.
44. S. D. Kirik, R. F. Mulagaleev, A. I. Blokhin, *Acta. Crystallogr. C* **60** (2004) m449–m450.
45. V. I. Bakmutov, J. F. Berry, F. A. Cotton, S. Ibragimov, C. A. Murillo, *Dalton Trans.* (2005) 1989.
46. S. E. Bajwa, T. E. Storr, L. E. Hatcher, T. J. Williams, C. G. Baumann, A. C. Whitwood, D. R. Allan, S. J. Teat, P. R. Raithby, I. J. S. Fairlamb, *Chem. Sci.* **3** (2012) 1656.
47. W. A. Carole, T. J. Colacot, *Chem. Eur. J.* **22** (2016) 7686–7695.
48. G.-D. Roiban, E. Serrano, T. Soler, G. Aullón, I. Grosu, C. Cativiela, M. Martínez, E. P. Urriolabeitia, *Inorg. Chem.* **50** (2011) 8132–8143.
49. J. Granell, M. Martínez, *Dalton Trans.* **41** (2012) 11243–11258.
50. M. Gómez, J. Granell, M. Martinez, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000** (2000) 217–224.

51. J. Váňa, J. Lang, M. Šoltésová, J. Hanusek, A. Růžicka, M. Sedlák, J. Roithová, *Dalton Trans.* **46** (2017) 16269–16275.
52. K. Farshadfar, S. K. Tizhoush, A. Ariaferd, *ACS Catal.* **12** (2022) 2681–2693.
53. J. Váňa, J. Hanusek, M. Sedlák, *Dalton Trans.* **47** (2018) 1378–1382.
54. I. J. S. Fairlamb, J. Lang, A. Růžicka, M. Sedlák, J. Váňa, *Organometallics* **42** (2023) 2197–2205.
55. B. E. Haines, J. F. Berry, J.-Q. Yu, D. G. Musaev, *ACS Catal.* **6** (2016) 829–839.
56. N. Selander, K. J. Szabó, *Chem. Rev.* **111** (2011) 2048–2076.
57. M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, K. Öfele, C. Brossmer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **34** (1995) 1848–1849.
58. R. B. Bedford, *Palladacycles*, Wiley, 2008, pp. 209–225.
59. M. R. Biscoe, B. P. Fors, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **130** (2008) 6686–6687.
60. R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **41** (2008) 1461–1473.
61. T. Kinzel, Y. Zhang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **132** (2010) 14073–14075.
62. H. Zhang, J. Dong, Q. Hu, *Eur. J. Org. Chem.* **2014** (2014) 1327–1332.
63. N. C. Bruno, M. T. Tudge, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **4** (2013) 916–920.
64. A. Bruneau, M. Roche, M. Alami, S. Messaoudi, *ACS Catal.* **5** (2015) 1386–1396.
65. D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2** (2011) 27–50.
66. G. C. Fortman, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.* **40** (2011) 5151–5169.
67. C. J. O’Brien, E. A. B. Kantchev, C. Valente, N. Hadei, G. A. Chass, A. Lough, A. C. Hopkinson, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **12** (2006) 4743–4748.
68. R. R. Thakore, B. S. Takale, F. Gallou, J. Reilly, B. H. Lipshutz, *ACS Catal.* **9** (2019) 11647–11657.
69. S. Handa, M. P. Andersson, F. Gallou, J. Reilly, B. H. Lipshutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **55** (2016) 4839–4839.
70. M. G. Organ, M. Abdel-Hadi, S. Avola, I. Dubovyk, N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O’Brien, M. Sayah, C. Valente, *Chem. Eur. J.* **14** (2008) 2443–2452.
71. J. Alić, M. Schlegel, F. Emmerling, T. Stolar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **63** (2024) e202414745.
72. K. J. Ardila-Fierro, J. G. Hernández, *ChemSusChem* **14** (2021) 2145–2162.
73. J.-L. Do, T. Friščić, *ACS Cent. Sci.* **3** (2017) 13–19.
74. L. Dong, L. Li, H. Chen, Y. Cao, H. Lei, *Adv. Sci.* (2024) 2403949.
75. C. F. Burmeister, A. Kwade, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013) 7660.
76. R. R. A. Bolt, J. A. Leitch, A. C. Jones, W. I. Nicholson, D. L. Browne, *Chem. Soc. Rev.* **51** (2022) 4243–4260.
77. T. Friščić, C. Mottillo, H. M. Titi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **59** (2020) 1018–1029.

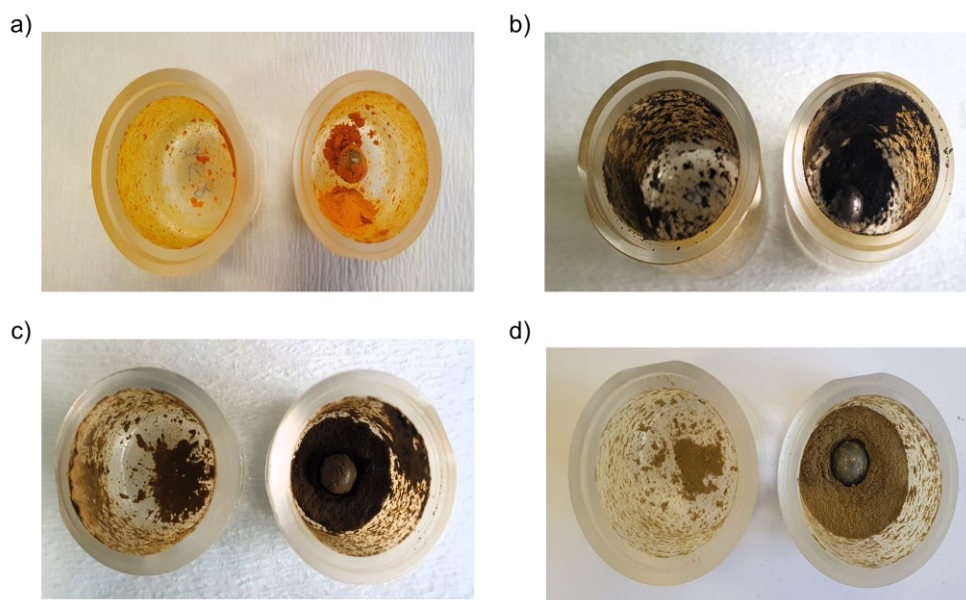
78. P. Ying, J. Yu, W. Su, *Adv. Synth. Catal.* **363** (2021) 1246–1271.
79. D. Hasa, E. Carlino, W. Jones, *Cryst. Growth. Des.* **16** (2016) 1772–1779.
80. E. Hamzehpoor, F. Effaty, T. H. Borchers, R. S. Stein, A. Wahrhaftig-Lewis, X. Ottenwaelder, T. Friščić, D. F. Perepichka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **63** (2024) e202404539.
81. S. Muratović, B. Karadeniz, T. Stolar, S. Lukin, I. Halasz, M. Herak, G. Mali, Y. Krupskaya, V. Kataev, D. Žilić, K. Užarević, *J. Mater. Chem. C. Mater.* **8** (2020) 7132–7142.
82. E. Colacino, F. García, *Mechanochemistry and Emerging Technologies for Sustainable Chemical Manufacturing*, CRC Press, Boca Raton, 2023.
83. S. Lukin, L. S. Germann, T. Friščić, I. Halasz, *Acc. Chem. Res.* **55** (2022) 1262–1277.
84. T. Friščić, I. Halasz, P. J. Beldon, A. M. Belenguer, F. Adams, S. A. J. Kimber, V. Honkimäki, R. E. Dinnebier, *Nat. Chem.* **5** (2013) 66–73.
85. I. Halasz, S. A. J. Kimber, P. J. Beldon, A. M. Belenguer, F. Adams, V. Honkimäki, R. C. Nightingale, R. E. Dinnebier, T. Friščić, *Nat. Protoc.* **8** (2013) 1718–1729.
86. S. Lukin, K. Užarević, I. Halasz, *Nat. Protoc.* **16** (2021) 3492–3521.
87. S. Lukin, M. Tireli, T. Stolar, D. Barišić, M. V. Blanco, M. di Michiel, K. Užarević, I. Halasz, *J. Am. Chem. Soc.* **141** (2019) 1212–1216.
88. E. Bartalucci, C. Schumacher, L. Hendrickx, F. Puccetti, I. d’Anciães Almeida Silva, R. Dervişoğlu, R. Puttreddy, C. Bolm, T. Wiegand, *Chem. Eur. J.* **29** (2023) e202203466.
89. S. F. Nielsen, D. Peters, O. Axelsson, *Synth. Commun.* **30** (2000) 3501–3509.
90. L. M. Klingensmith, N. E. Leadbeater, *Tetrahedron Lett.* **44** (2003) 765–768.
91. F. Schneider, B. Ondruschka, *ChemSusChem* **1** (2008) 622–625.
92. G. Cravotto, D. Garella, S. Tagliapietra, A. Stolle, S. Schüßler, S. E. S. Leonhardt, B. Ondruschka, *New J. Chem.* **36** (2012) 1304–1037.
93. F. Bernhardt, R. Trotzki, T. Szuppa, A. Stolle, B. Ondruschka, *Beilstein J. Org. Chem.* **6** (2010) 7.
94. F. Schneider, T. Szuppa, A. Stolle, B. Ondruschka, H. Hopf, *Green Chem.* **11** (2009) 1894–1899.
95. Z.-J. Jiang, Z.-H. Li, J.-B. Yu, W.-K. Su, *J. Org. Chem.* **81** (2016) 10049–10055.
96. T. Seo, T. Ishiyama, K. Kubota, H. Ito, *Chem. Sci.* **10** (2019) 8202–8210.
97. T. Seo, N. Toyoshima, K. Kubota, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **143** (2021) 6165–6175.
98. K. Kubota, T. Seo, H. Ito, *Faraday Discuss.* **241** (2023) 104–113.
99. T. Seo, K. Kubota, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **145** (2023) 6823–6837.
100. W. Pickhardt, S. Grätz, L. Borchardt, *Chem. Eur. J.* **26** (2020) 12903–12911.
101. D. A. Fulmer, W. C. Shearouse, S. T. Medonza, J. Mack, *Green Chem.* **11** (2009) 1821–1825.
102. C. G. Vogt, S. Grätz, S. Lukin, I. Halasz, M. Etter, J. D. Evans, L. Borchardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **58** (2019) 18942–18947.

103. W. Pickhardt, C. Beaković, M. Mayer, M. Wohlgemuth, F. J. L. Kraus, M. Etter, S. Grätz, L. Borchardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **61** (2022) e202205003.
104. M. Wohlgemuth, S. Schmidt, M. Mayer, W. Pickhardt, S. Grätz, L. Borchardt, *Chem. Eur. J.* **29** (2023) e202301714.
105. V. Chantrain, T. Rensch, W. Pickhardt, S. Grätz, L. Borchardt, *Chem. Eur. J.* **30** (2024) e202304060.
106. E. Tullberg, D. Peters, T. Frejd, *J. Organomet. Chem.* **689** (2004) 3778–3781.
107. V. Declerck, E. Colacino, X. Bantreil, J. Martinez, F. Lamaty, *Chem. Commun.* **48** (2012) 11778–11780.
108. J. Yu, Z. Hong, X. Yang, Y. Jiang, Z. Jiang, W. Su, *Beilstein J. Org. Chem.* **14** (2018) 786–795.
109. R. Thorwirth, A. Stolle, B. Ondruschka, *Green Chem.* **12** (2010) 985–991.
110. Q.-L. Shao, Z.-J. Jiang, W.-K. Su, *Tetrahedron Lett.* **59** (2018) 2277–2280.
111. Q. Cao, W. I. Nicholson, A. C. Jones, D. L. Browne, *Org. Biomol. Chem.* **17** (2019) 1722–1726.
112. W. Pickhardt, E. Siegfried, S. Fabig, M. F. Rappen, M. Etter, M. Wohlgemuth, S. Grätz, L. Borchardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **62** (2023) e202301490.
113. R. Thorwirth, A. Stolle, B. Ondruschka, *Green Chem.* **12** (2010) 985–991.
114. M. Juribašić, K. Užarević, D. Gracin, M. Ćurić, *Chem. Commun.* **50** (2014) 10287–10290.
115. J. G. Hernández, C. Bolm, *Chem. Commun.* **51** (2015) 12582–12584.
116. G. N. Hermann, P. Becker, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54** (2015) 7414–7417.
117. K. J. Ardila-Fierro, M. Rubčić, J. G. Hernández, *Chem. Eur. J.* **28** (2022) e202200737.
118. K.-Y. Jia, J.-B. Yu, Z.-J. Jiang, W.-K. Su, *J. Org. Chem.* **81** (2016) 6049–6055.
119. A. Bjelopetrović, S. Lukin, I. Halasz, K. Užarević, I. Đilović, D. Barišić, A. Budimir, M. Juribašić Kulcsár, M. Ćurić, *Chem. Eur. J.* **24** (2018) 10672–10682.
120. R. J. Allenbaugh, T. M. Ariagno, J. Selby, *RSC Mechanochem.* **2** (2025) 30–36.
121. H. Lv, R. D. Laishram, J. Li, Y. Zhou, D. Xu, S. More, Y. Dai, B. Fan, *Green Chem.* **21** (2019) 4055–4061.
122. R. J. Tombari, J. R. Tuck, N. Yardeny, P. W. Gingrich, D. J. Tantillo, D. E. Olson, *Org. Biomol. Chem.* **19** (2021) 7575–7580.
123. U. K. Das, S. Kar, Y. Ben-David, Y. Diskin-Posner, D. Milstein, *Adv. Synth. Catal.* **363** (2021) 3744–3749.
124. M. A. EL-Atawy, D. Formenti, F. Ferretti, F. Ragaini, *ChemCatChem* **10** (2018) 4707–4717.
125. G. Kurpik, A. Walczak, M. Gołdyn, J. Harrowfield, A. R. Stefankiewicz, *Inorg. Chem.* **61** (2022) 14019–14029.
126. A. Bjelopetrović, D. Barišić, Z. Duvnjak, I. Džajić, M. Juribašić Kulcsár, I. Halasz, M. Martínez, A. Budimir, D. Babić, M. Ćurić, *Inorg. Chem.* **59** (2020) 17123–17133.

127. G. P. Khare, R. G. Little, J. T. Veal, R. J. Doedens, *Inorg. Chem.* **14** (1975) 2475–2479.
128. P. Liu, X.-J. Feng, R. He, *Tetrahedron* **66** (2010) 631–636.
129. Y. Konno, N. Matsushita, *IUCrdata* **2** (2017) x170144.
130. S. Guo, Y. Wu, S.-X. L. Luo, T. M. Swager, *ACS Appl. Nano. Mater* **5** (2022) 18603–18611.
131. J. Do, D. Tan, T. Frišćić, *Angew. Chem. Int. Ed.* **57** (2018) 2667–2671.
132. J. L. Stark, K. H. Whitmire, *Acta Crystallogr. C* **53** (1997) IUC9700007.
133. Y. Wang, R. Xie, L. Huang, Y.-N. Tian, S. Lv, X. Kong, S. Li, *Org. Chem. Front.* **8** (2021) 5962–5967.
134. K. Shudo, T. Ohta, T. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 645–653.
135. C. Qian, D. Lin, Y. Deng, X.-Q. Zhang, H. Jiang, G. Miao, X. Tang, W. Zeng, *Org. Biomol. Chem.* **12** (2014) 5866–5875.
136. S. Mao, Z. Chen, L. Wang, D. B. Khadka, M. Xin, P. Li, S.-Q. Zhang, *J. Org. Chem.* **84** (2019) 463–471.
137. J. L. Nallasivam, R. A. Fernandes, *Eur. J. Org. Chem.* **2015** (2015) 3558–3567.
138. R. Crampton, S. Woodward, M. Fox, *Adv. Synth. Catal.* **353** (2011) 903–906.
139. Q. G. Wu, G. Wu, L. Brancalion, S. Wang, *Organometallics* **18** (1999) 2553–2556.
140. J. Beckmann, D. Dakternieks, A. Duthie, A. E. K. Lim, E. R. T. Tiekink, *J. Organomet. Chem.* **633** (2001) 149–156.
141. E. V. Mutseneck, C. Reus, F. Schödel, M. Bolte, H.-W. Lerner, M. Wagner, *Organometallics* **29** (2010) 966–975.
142. V. H. Duparc, A. Thouvenin, F. Schaper, *Can. J. Chem.* **98** (2020) 502–510.
143. G. Kundu, K. Balayan, S. Tothadi, S. S. Sen, *Inorg. Chem.* **61** (2022) 12991–12997.
144. A. Sporzyński, M. Lewandowski, B. Zarychta, J. Zaleski, *Pol. J. Chem.* **79** (2005) 1099–1105.
145. S. Saha, R. K. Kottalanka, T. K. Panda, K. Harms, S. Dehnen, H. P. Nayek, *J. Organomet. Chem.* **745–746** (2013) 329–334.
146. M. Yalpani, R. Boese, *Chem. Ber.* **116** (1983) 3347–3358.
147. Y.-J. Wang, A.-Q. Jia, X.-S. Chen, H.-T. Shi, Q.-F. Zhang, *J. Chem. Crystallogr.* **45** (2015) 284–289.
148. F. Schneider, A. Stolle, B. Ondruschka, H. Hopf, *Org. Process. Res. Dev.* **13** (2009) 44–48.
149. C. Deraedt, D. Astruc, *Acc. Chem. Res.* **47** (2014) 494–503.
150. R. Ciriminna, V. Pandarus, A. Fidalgo, L. M. Ilharco, F. Béland, M. Pagliaro, *Org. Process. Res. Dev.* **19** (2015) 755–768.
151. V. Pandarus, O. Marion, G. Gingras, F. Béland, R. Ciriminna, M. Pagliaro, *ChemCatChem* **6** (2014) 1340–1348.

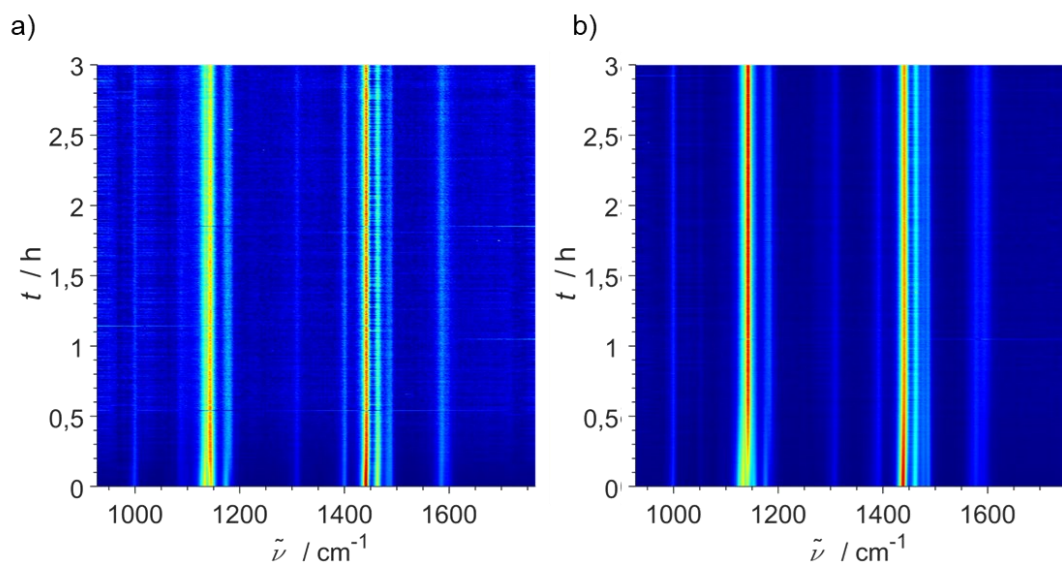
152. C. Adamo, C. Amatore, I. Ciofini, A. Jutand, H. Lakmini, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 6829–6836.
153. A. Leyva-Pérez, J. Oliver-Meseguer, P. Rubio-Marqués, A. Corma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52** (2013) 11554–11559.
154. A. F. Schmidt, A. A. Kurokhtina, E. V. Larina, *Russ. J. Gen. Chem.* **81** (2011) 1573–1574.
155. M. C. D’Alterio, È. Casals-Cruañas, N. V. Tzouras, G. Talarico, S. P. Nolan, A. Poater, *Chem. Eur. J.* **27** (2021) 13481–13493.
156. W. A. Carole, J. Bradley, M. Sarwar, T. J. Colacot, *Org. Lett.* **17** (2015) 5472–5475.
157. L. A. Adrio, B. N. Nguyen, G. Guilera, A. G. Livingston, K. K. (Mimi) Hii, *Catal. Sci. Technol.* **2** (2012) 316–323.
158. N. F. McKinley, D. F. O’Shea, *J. Org. Chem.* **69** (2004) 5087–5092.
159. A. Bjelopetrović, M. Robić, I. Halasz, D. Babić, M. Juribašić Kulcsár, M. Čurić, *Organometallics* **38** (2019) 4479–4484.
160. B. P. Carrow, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **133** (2011) 2116–2119.
161. A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52** (2013) 7362–7370.
162. C. A. Salazar, J. J. Gair, K. N. Flesch, I. A. Guzei, J. C. Lewis, S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **59** (2020) 10873–10877.
163. S. Fernández-Moyano, V. Salamanca, A. C. Albéniz, *Chem. Sci.* **14** (2023) 6688–6694.
164. A. Biffis, P. Centomo, A. Del Zotto, M. Zecca, *Chem. Rev.* **118** (2018) 2249–2295.
165. X. Xie, J. Zhang, X.-Q. Song, W. Li, F. Cao, C. Zhou, H. Zhu, L. Li, *Inorg. Chem.* **63** (2024) 2606–2615.
166. P. S. Devi, S. Saranya, G. Anilkumar, *Catal. Sci. Technol.* **14** (2024) 2320–2351.
167. P. Wu, M. Givskov, T. E. Nielsen, *Chem. Rev.* **119** (2019) 11245–11290.
168. L. Vugrin, M. Carta, S. Lukin, E. Meštrović, F. Delogu, I. Halasz, *Faraday Discuss.* **241** (2023) 217–229.
169. A. Chiesa, R. Ugo, A. Sironi, A. Yatsimirski, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1990) 350–351.
170. S. J. Rettig, J. Trotter, *Can. J. Chem.* **55** (1977) 3071–3075.
171. Z. Chai, C. Wang, J. Wang, F. Liu, Y. Xie, Y.-Z. Zhang, J.-R. Li, Q. Li, Z. Li, *Chem. Sci.* **8** (2017) 8336–8344.
172. A. Bjelopetrović, D. Barišić, M. Juribašić Kulcsár, I. Halasz, M. Čurić, S. Lukin, *Inorg. Chem. Front.* **10** (2023) 6005–6014.

§ 8. DODATAK

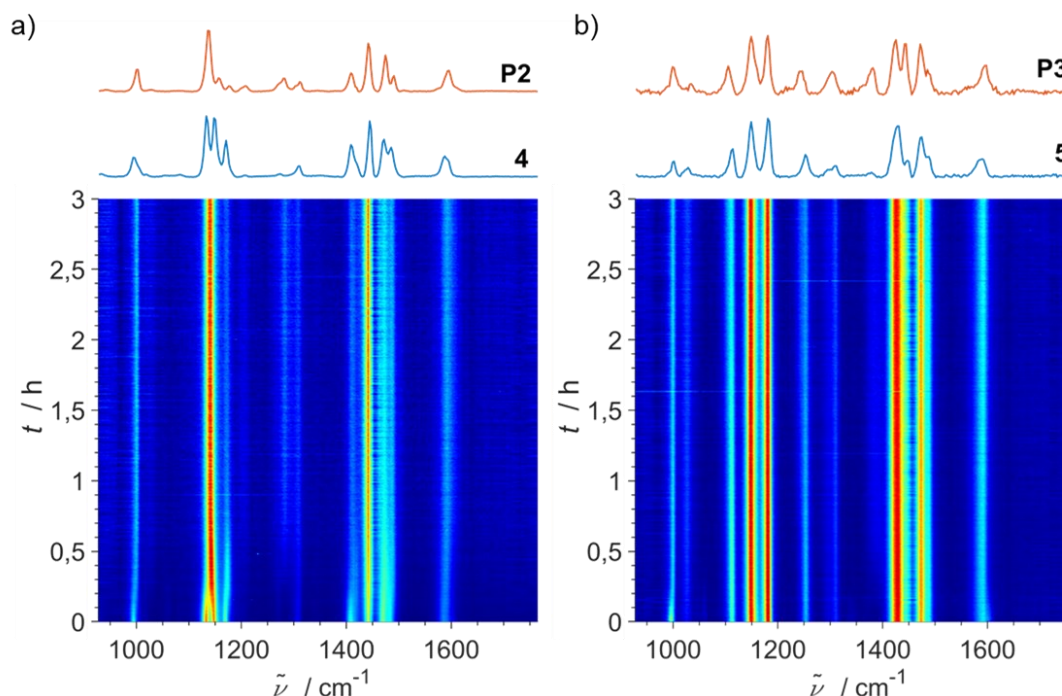


Slika D1. Fotografije sirovih reakcijskih smjesa nakon SM reakcije supstrata **1** (0,4 mmol), PBA (0,52 mmol), **K1** (5 mol %, 0,02 mmol) i K_2CO_3 (0,96 mmol) a) bez pomoćnog sredstva za mljevenje, b) uz KBr (250 mg), c) uz Al_2O_3 (250 mg) i d) uz SiO_2 (250 mg).

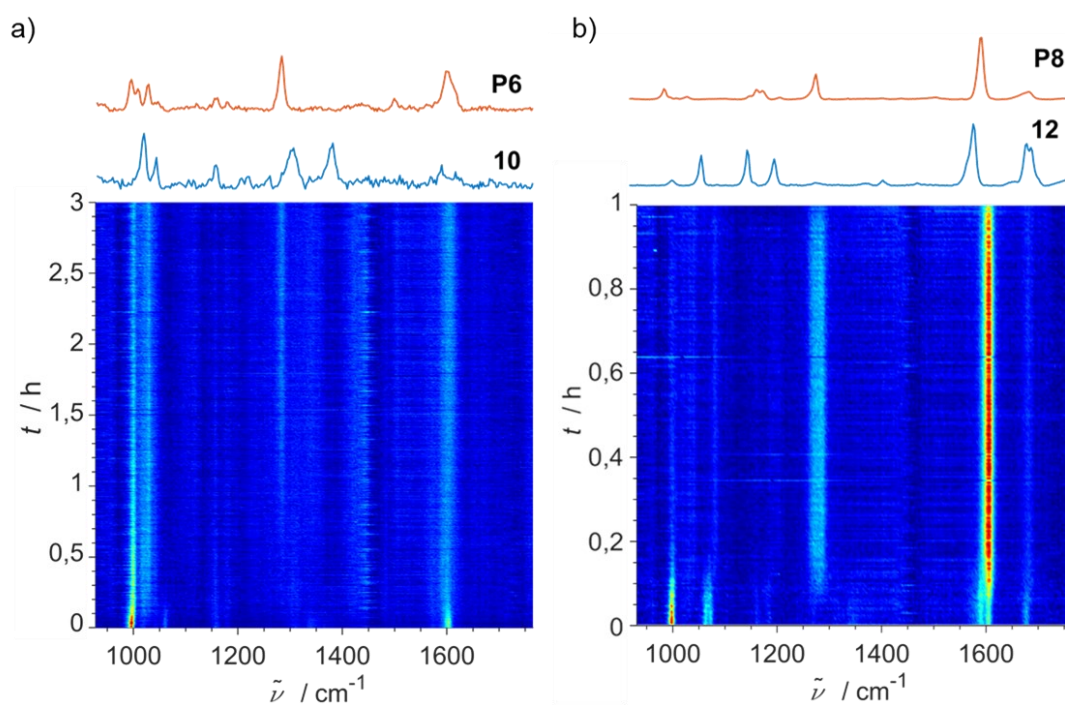
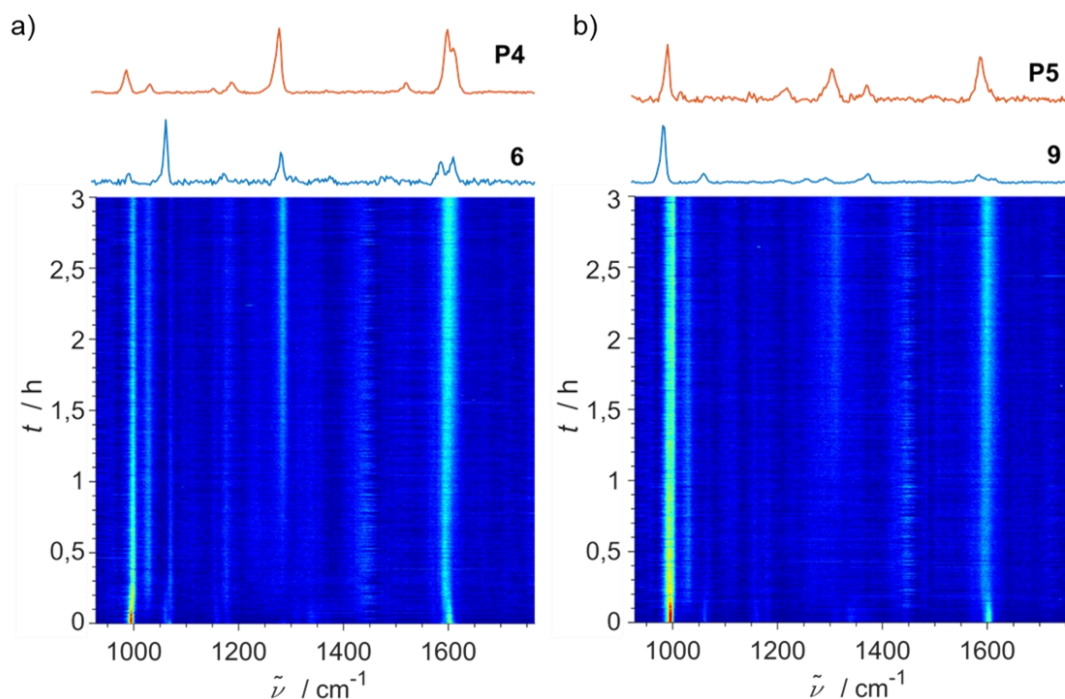
8.1. Ramanova spektroskopija

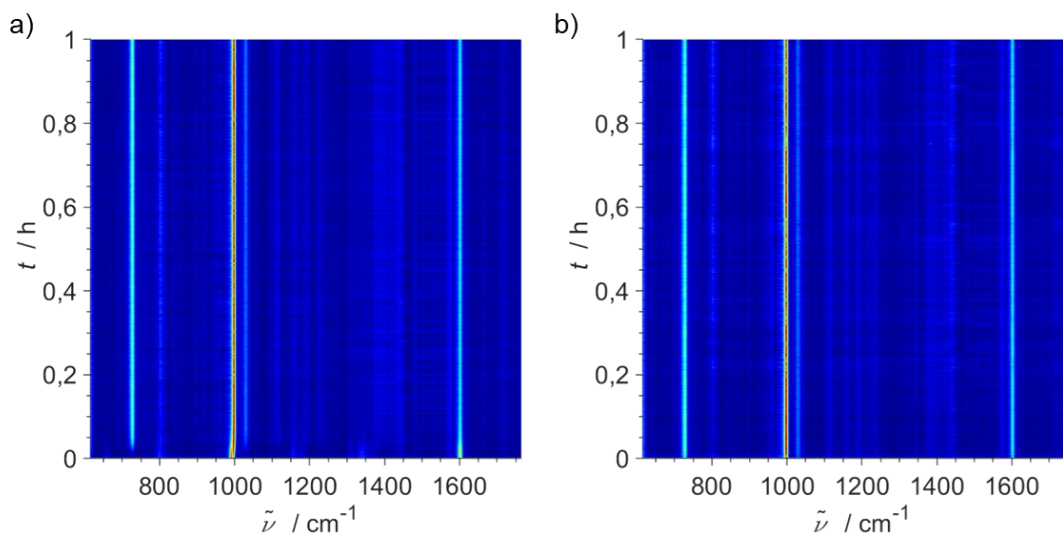


Slika D2. a) 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* reakcije PBA (0,52 mmol), **K1** (5 mol %, 0,02 mmol) i K_2CO_3 (0,96 mmol) uz SiO_2 (250 mg) a) supstrata **2** (0,4 mmol), b) supstrata **3** (0,4 mmol).

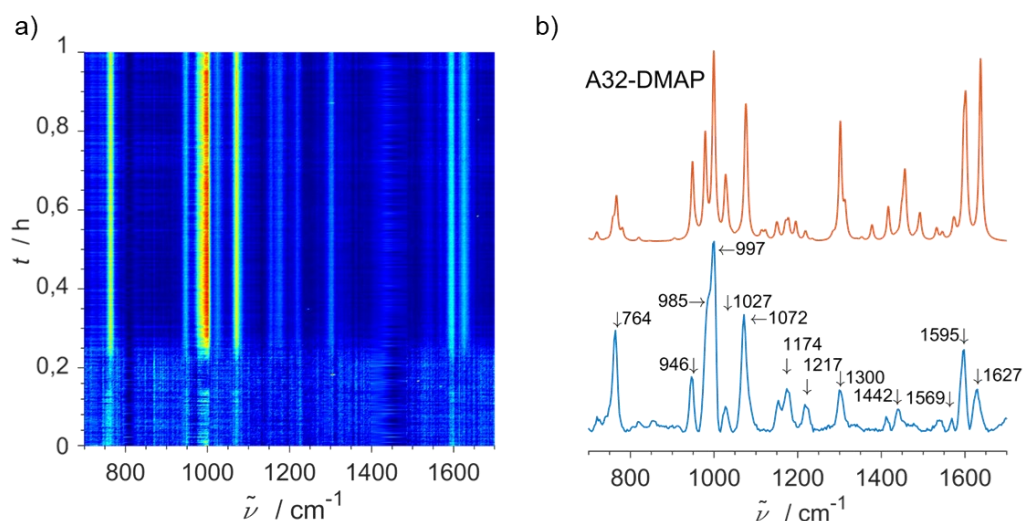


Slika D3. a) 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* reakcije PBA (0,52 mmol), **K1** (5 mol %, 0,02 mmol) i K_2CO_3 (0,96 mmol) uz SiO_2 (250 mg) a) supstrata **4** (0,4 mmol), b) supstrata **5** (0,4 mmol) s Ramanovim spektrima supstrata **4** i **5** produkta **P2** i **P3** prikupljeni *ex situ*.

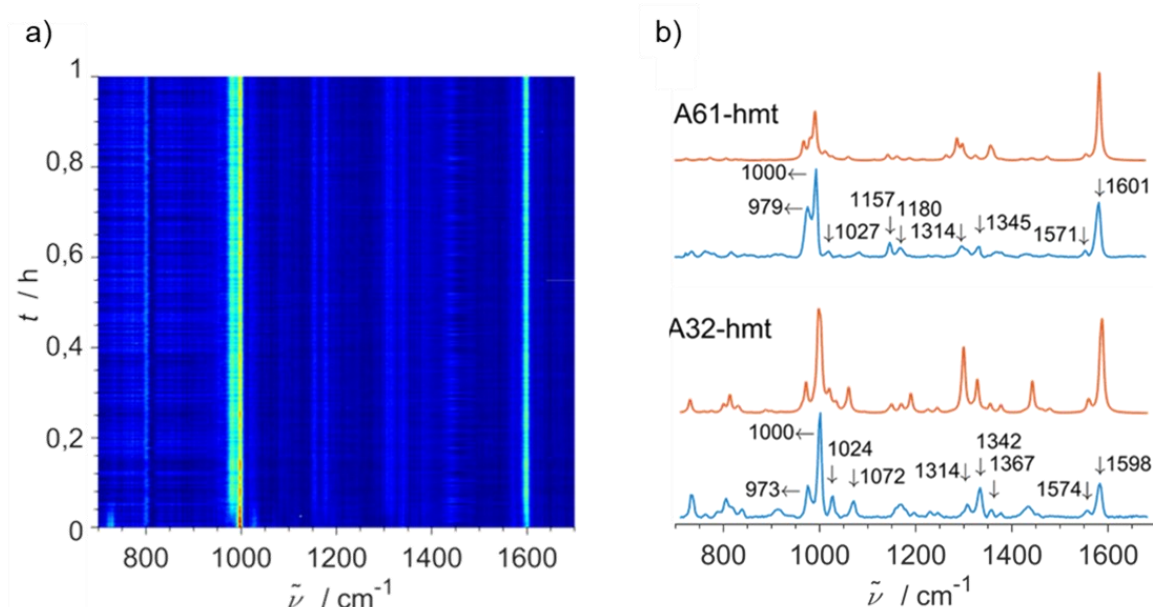




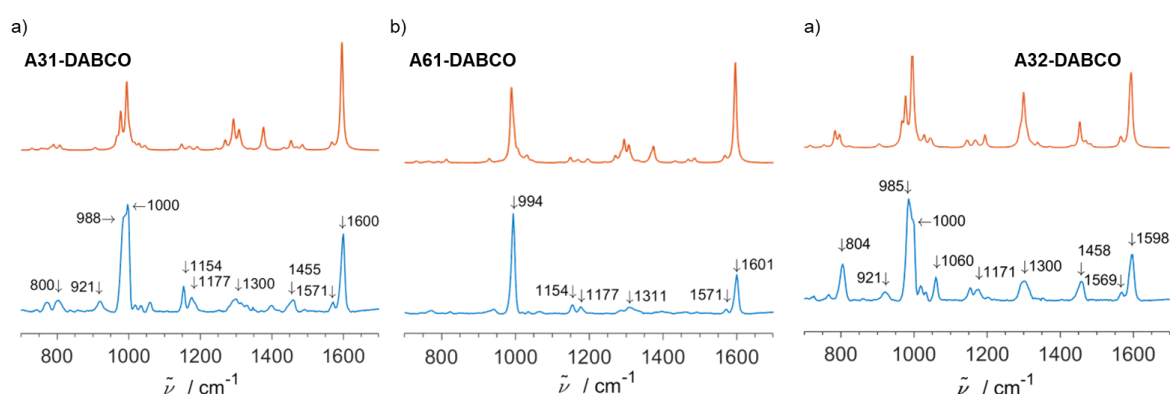
Slika D6. a) 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* mljevenja $(\text{PhBO})_3$ (1 ekviv., 0,5 mmol) i H_2O (3 ekviv., 1,5 mmol), b) 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* suhog mljevenja PBA (1,0 mmol).



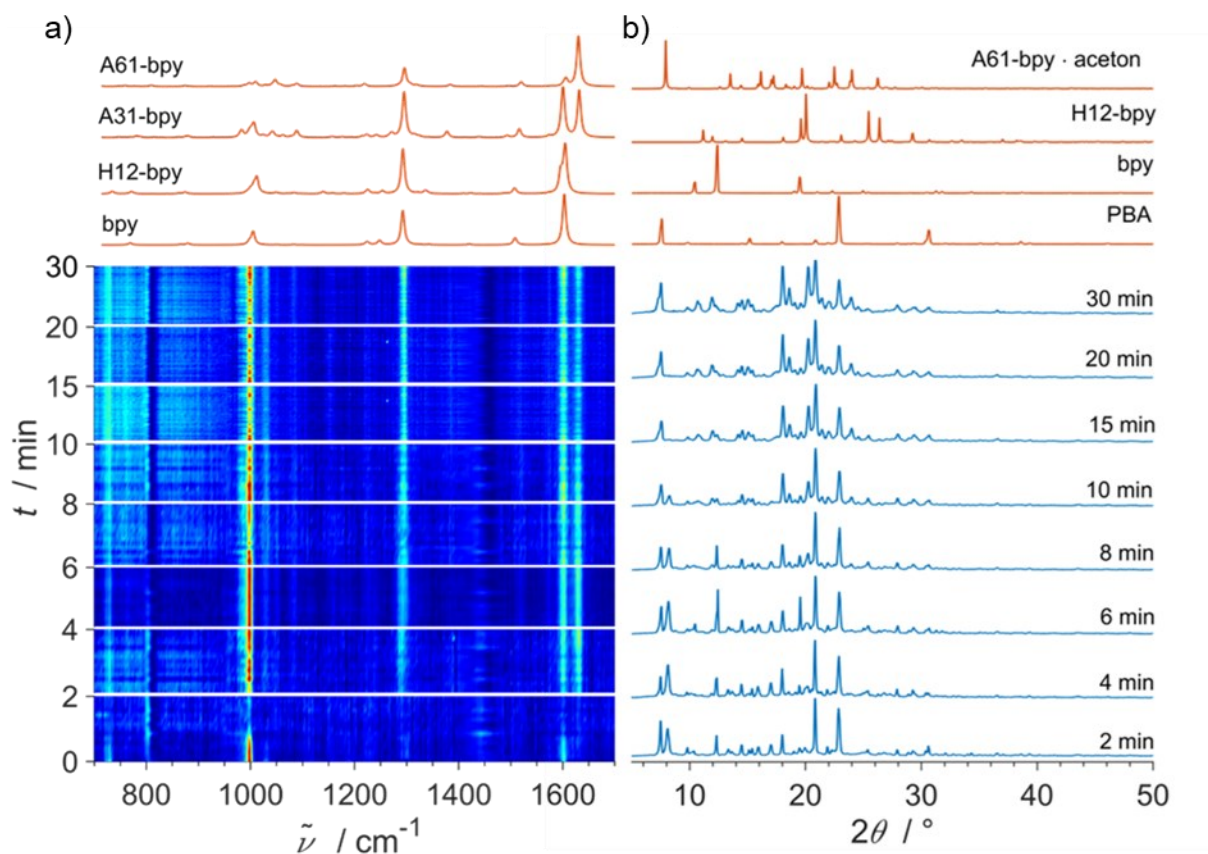
Slika D7. a) 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* mljevenja DMAP (1 ekviv., 0,5 mmol) i PBA (1,5 ekviv., 0,75 mmol) uz LAG-aceton, b) eksperimentalni (plavo) i računati (crveno) Ramanovi spektri **A32-DMAP** s označenim karakterističnim vrpčama.



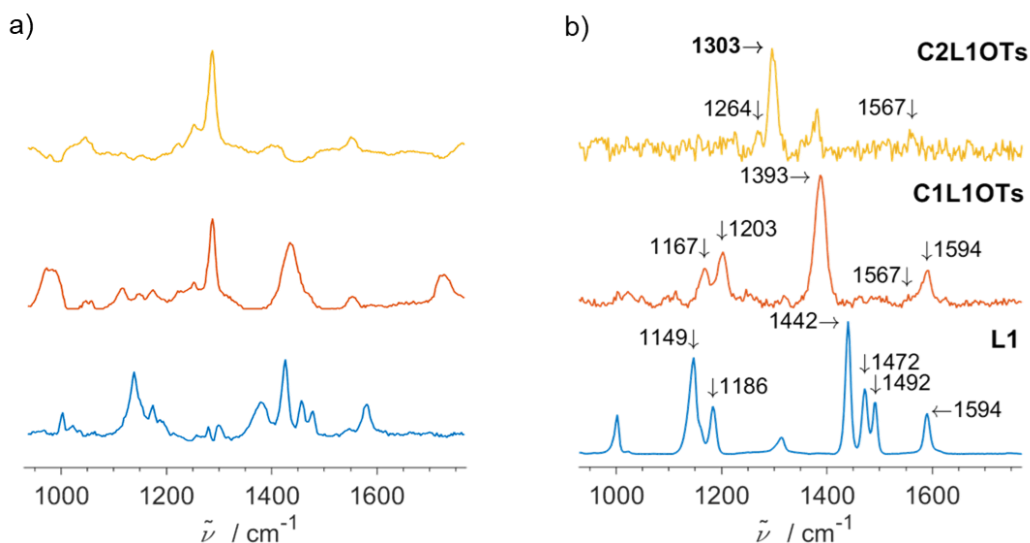
Slika D8. a) 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* mljevenja **A32-hmt** (1 ekviv., 1,0 mmol) i PBA (9 ekviv., 1,0 mmol), b) eksperimentalni (plavo) i računati (crveno) Ramanovi spektri **A32-DMAP** i **A61-hmt** s označenim karakterističnim vrpčama.



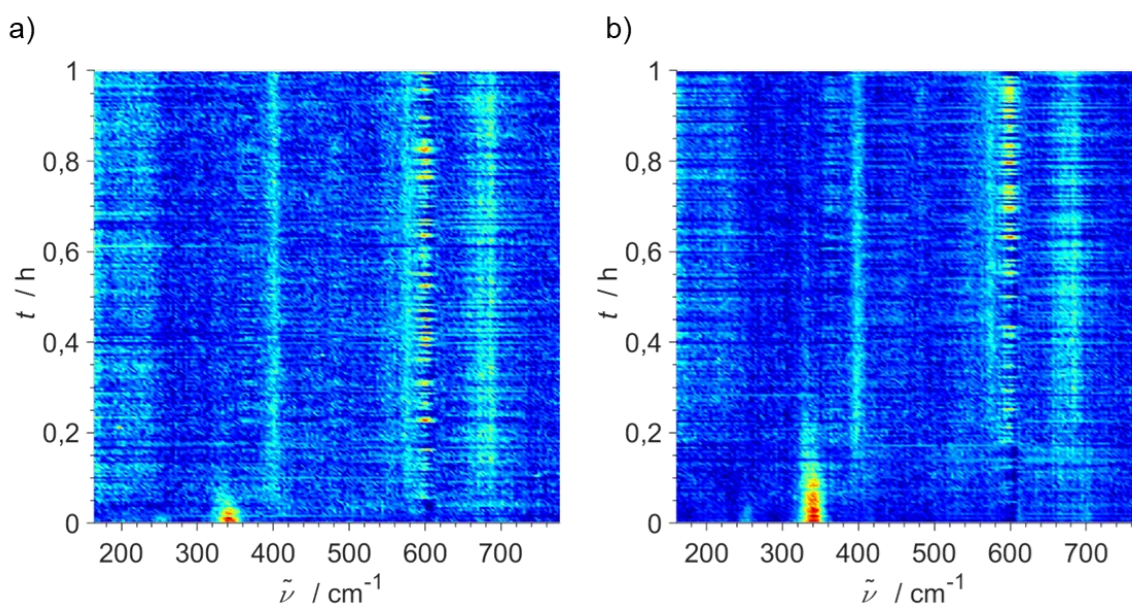
Slika D9. Usporedba eksperimentalnih Ramanovih spektara (plavo) sirovih smjesa za reakcije a) DABCO (1 ekviv., 0,5 mmol) i PBA (3 ekviv., 1,5 mmol), b) DABCO (1 ekviv., 0,5 mmol) i PBA (6 ekviv., 3,0 mmol) i c) amina (1 ekviv., 0,5 mmol) i PBA (6 ekviv., 3,0 mmol). i računatih (crveno) Ramanovih spektara za **A31-DABCO**, **A61-DABCO** i **A32-DABCO** s označenim karakterističnim vrpčama.



Slika D10. a) 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* reakcije PBA (3,0 mmol) i bpy (0,5 mmol) provedeno korištenjem LAG-aceton metode s računatim Ramanovim spektrima bpy, **H12-bpy**, **A31-bpy** i **A61-bpy**, b) praćenje iste reakcije difrakcijom na prahu *ex situ* uz prikazane difraktograme za bpy, PBA, **H12-bpy** i **A61-bpy**·aceton.

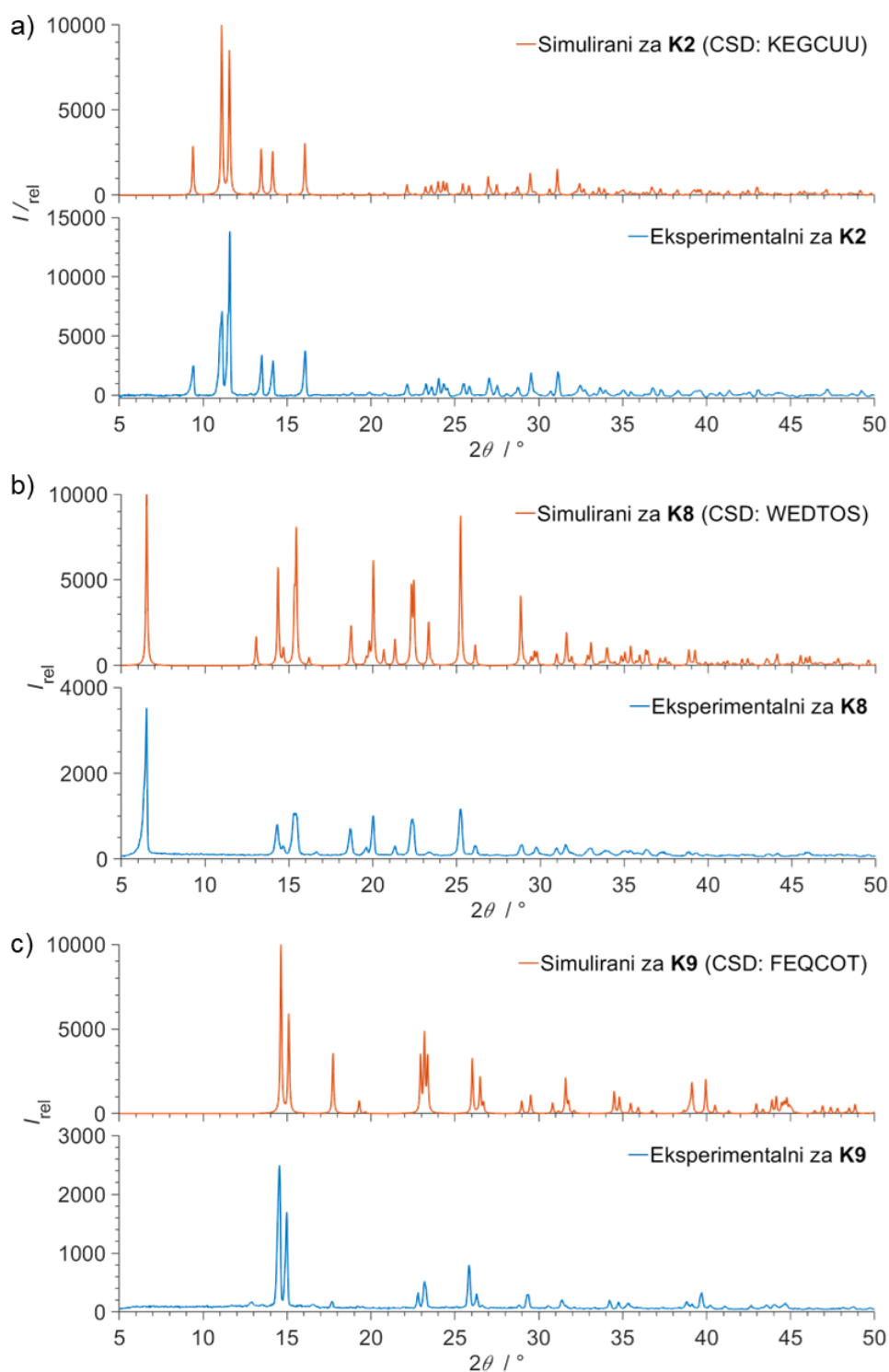


Slika D11. a) Spektri komponenti dobiveni provedbom PCA-MCR-ALS analizom, b) eksperimentalni spektri spojeva **L1**, **C1L1OTs** i **C2L1OTs**. Primjećuje se kako do miješanja doprinosi komponenti koje bi opisivale **L1** i **C1L1OTs**.

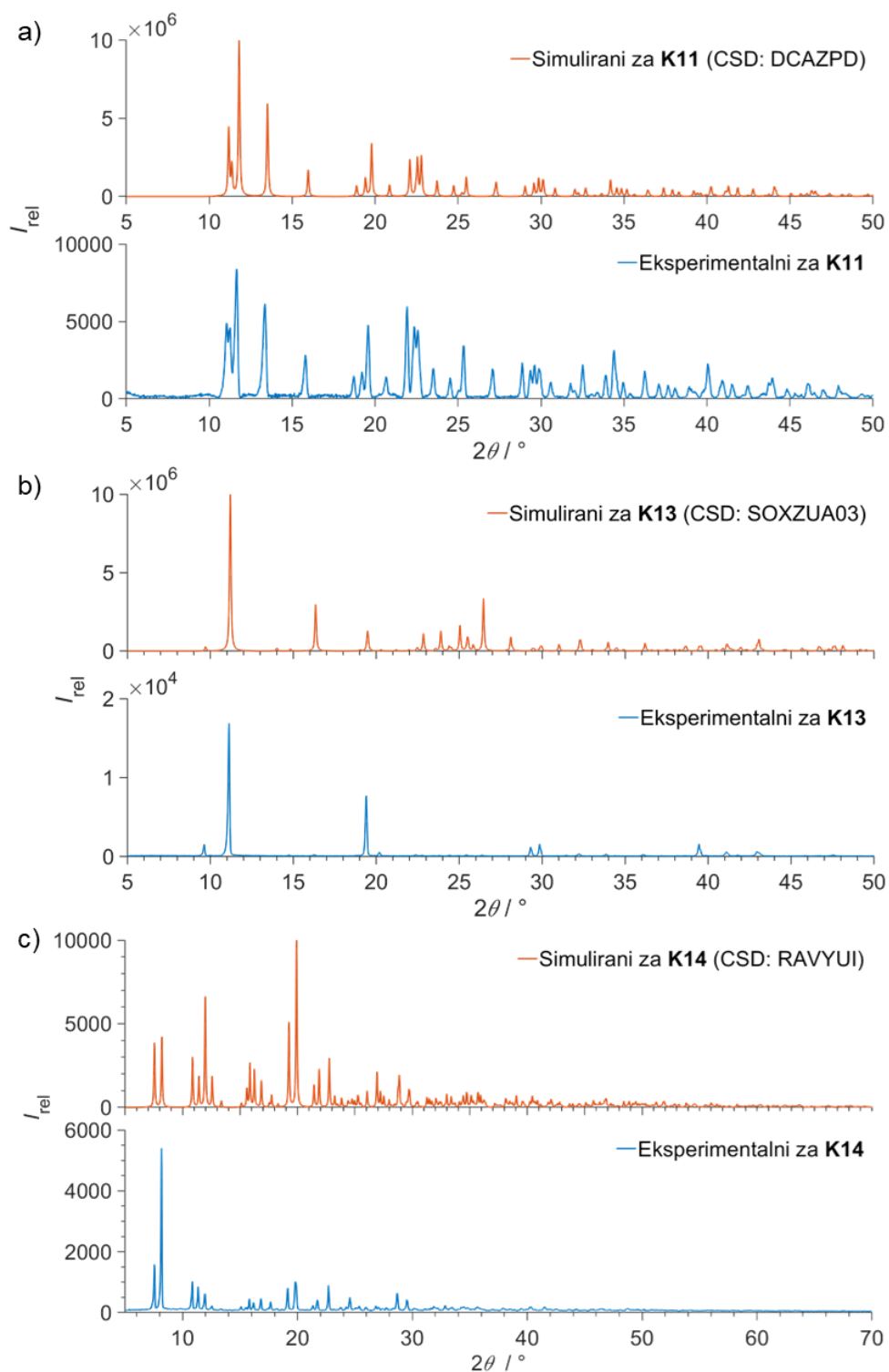


Slika D12. a) 2D prikaz Ramanovog praćenja *in situ* reakcije **L1** (0,07 mmol), Pd(OAc)₂ (0,147 mmol) i TsOH (0,147 mmol) uz SiO₂ (130 mg) provedene pri a) 30 Hz i b) 20 Hz.

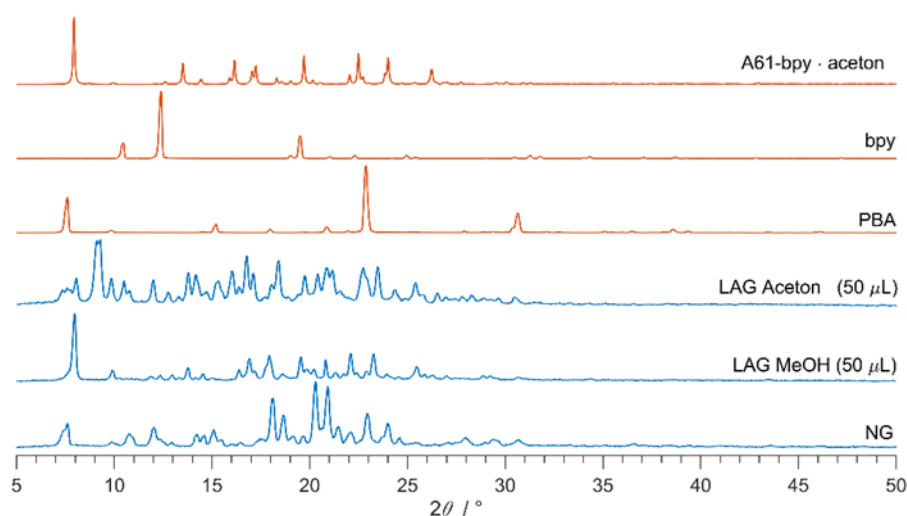
8.2. Difrakcijski podaci



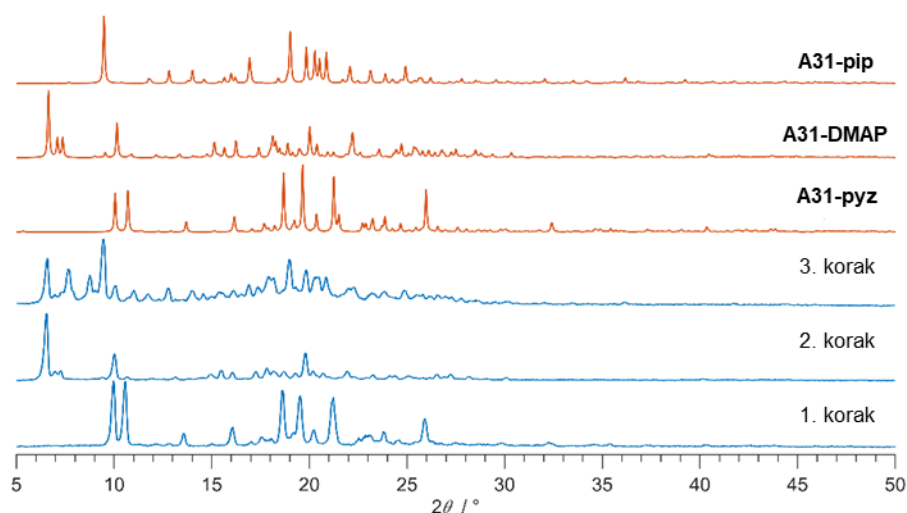
Slika D13. Uporedba eksperimentalnog (plavo) i simuliranog (crveno) difraktograma za a) **K2** (CSD: KEGCUU)¹⁶⁹, b) **K8** (CSD: WEDTOS)¹⁰ i c) **K9** (CSD: FEQCOT).



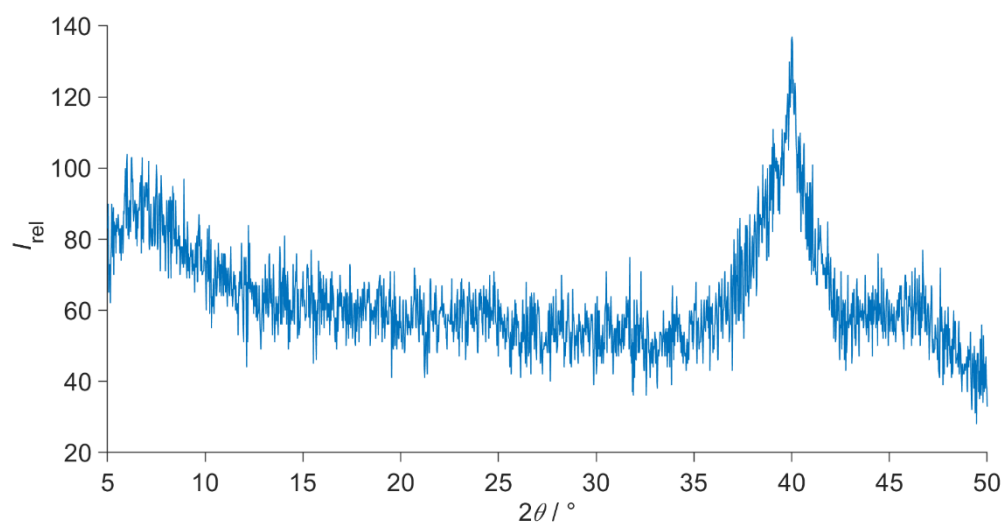
Slika D14. Uporedba eksperimentalnog (plavo) i simuliranog (crveno) difraktograma za a) **K11** (CSD: DCAZPD)¹²⁷, b) **K13** (CSD: SOXZUA03), c) **K14** (CSD: RAVYUI)¹³². Uzorak **K13** posjeduje veliki udio preferentne orijentacije.



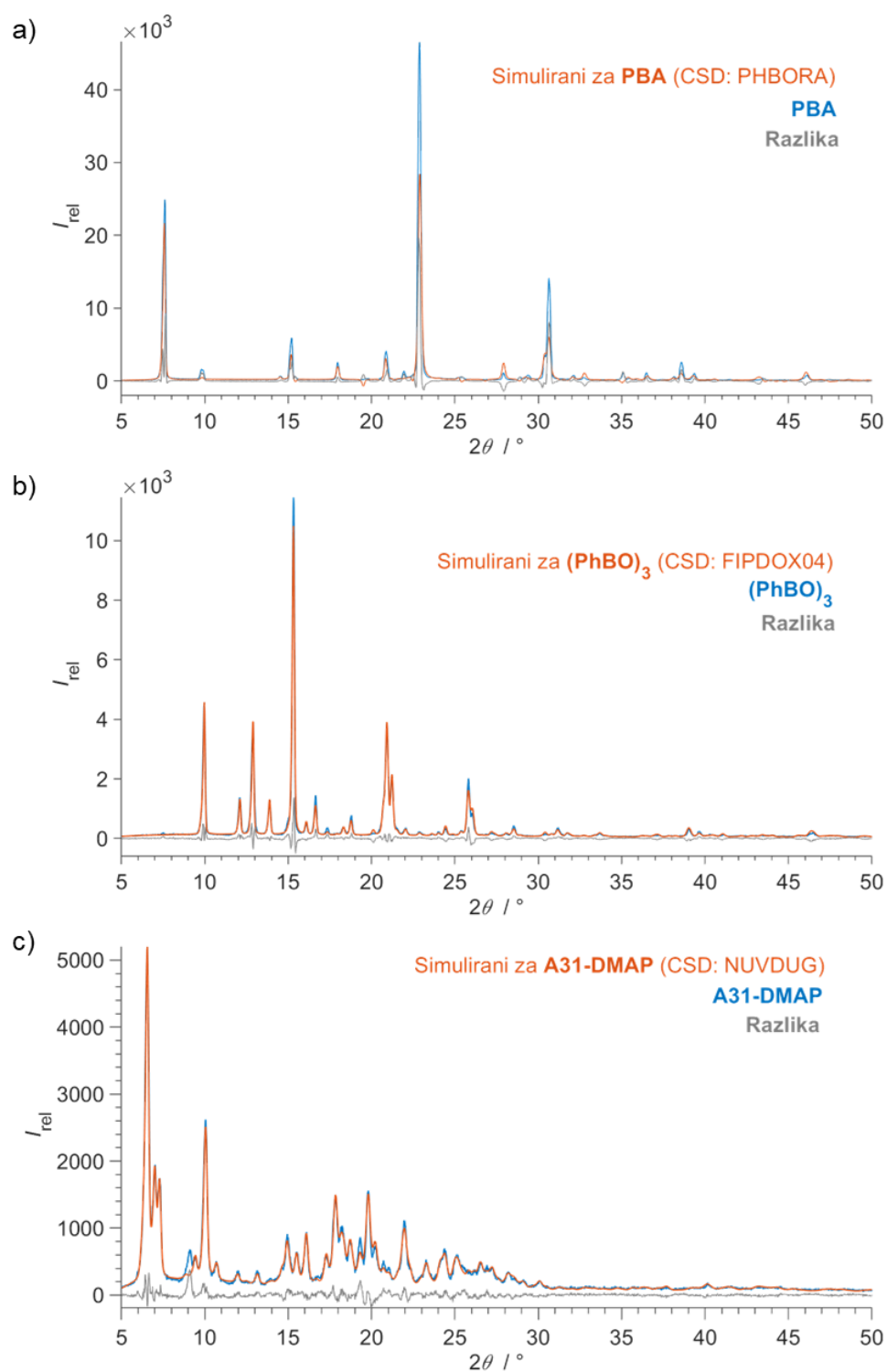
Slika D15. Uporedba difraktograma sirovih reakcijskih smjesa dobivenih reakcijama bpy (1 ekviv., 0,5 mmol) i PBA (6 ekviv., 3,0 mmol) provedenim korištenja NG, LAG-MeOH i LAG-aceton metode uz usporedu s difraktogramima PBA; bpy i **A61-bpy**·aceton.



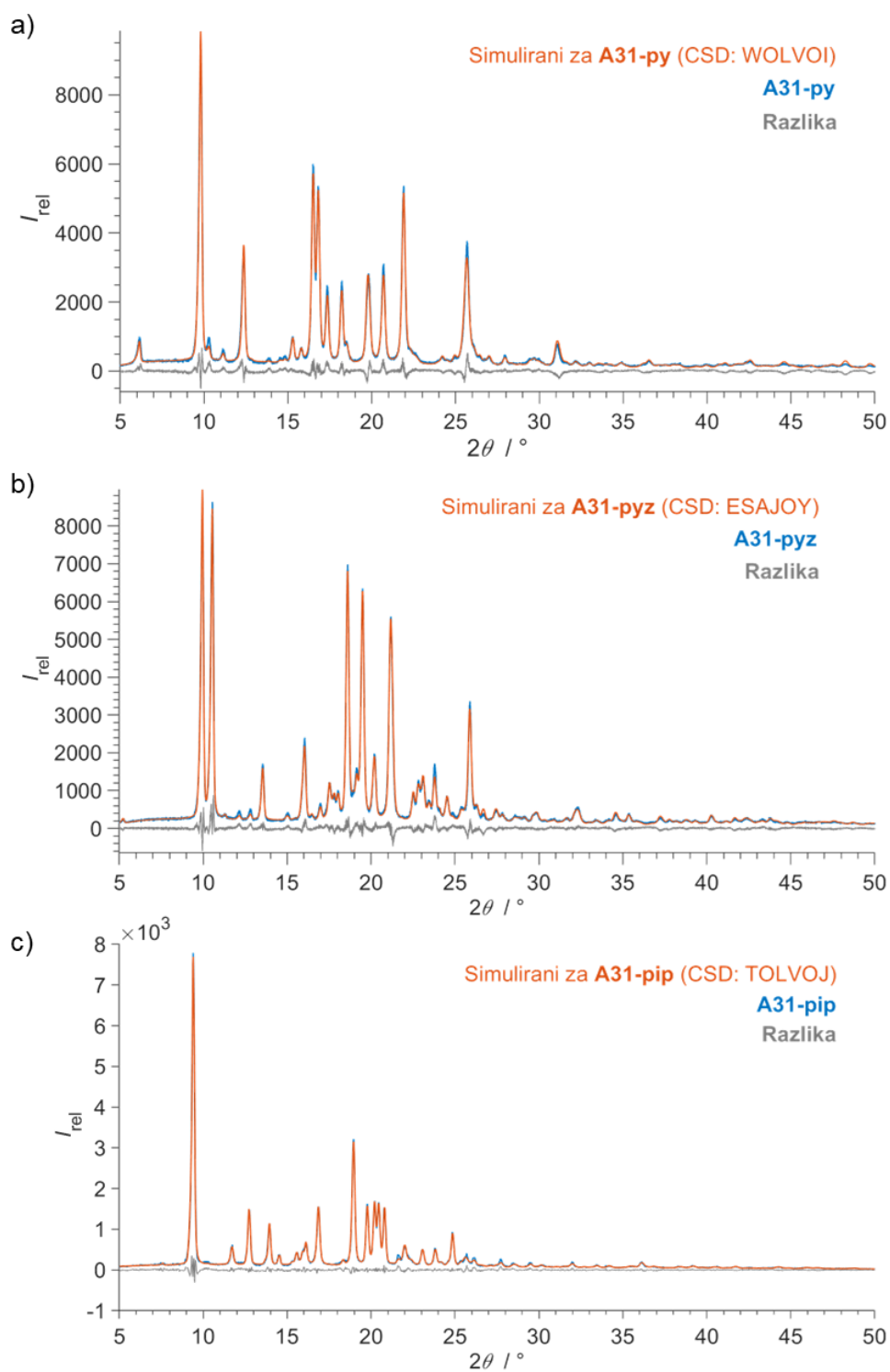
Slika D16. Uporedba difraktograma sirovih reakcijskih smjesa (plavo) dobivenih provedbom kompeticijskih reakcija u više koraka. *1. korak* (PBA + bpy), *2. korak* (smjesa iz 1. koraka + DMAP), *3. korak* (smjesa iz 2. koraka + pip) zajedno sa simuliranim difraktogramima **A31-pyz**, **A31-DMAP**, **A31-pip** (crveno).



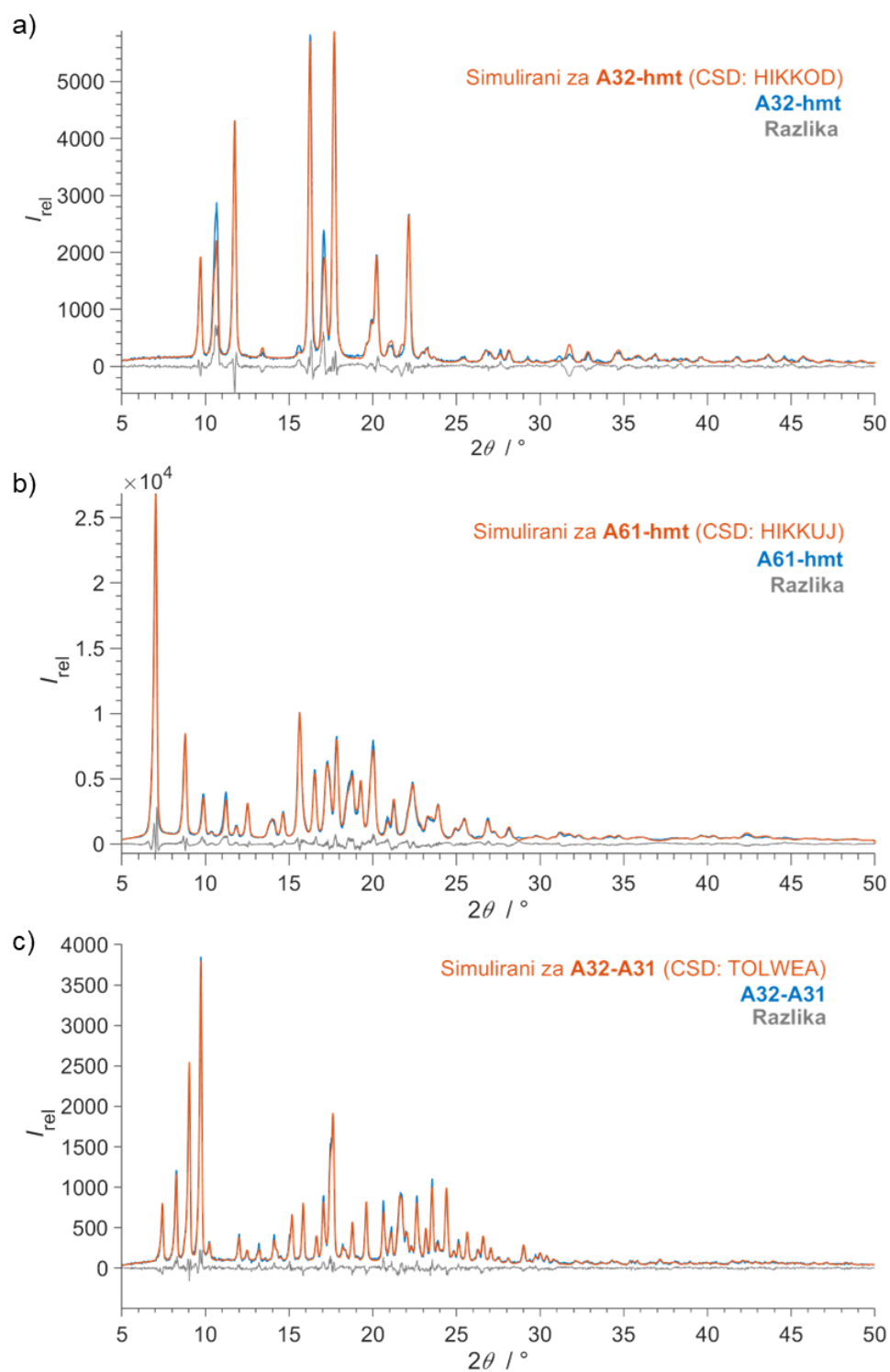
Slika D17. Difraktogram izoliranih Pd^0NP .



Slika D18. Rezultati Rietveldovog utočnjavanja difraktograma sirovih reakcijskih smjesa (plavo) korištenjem određenih kristalnih struktura (crveno) a) PBA (CSD: PHBORA)¹⁷⁰, b) (PhBO)₃ (CSD: FIPDOX04)¹⁷¹, c) A31-DMAP (CSD: NUVDUG)¹⁴².



Slika D19. Rezultati Rietveldovog utočnjavanja difraktograma sirovih reakcijskih smjesa (plavo) korištenjem određenih kristalnih struktura (crveno) a) **A31-py** (CSD: WOLVOI)¹³⁹, b) **A31-pyz** (CSD: ESAJOY)¹⁴¹, c) **A31-pip** (CSD: TOLVOJ)⁷.



Slika D20. Rezultati Rietveldovog utočnjavanja difraktograma sirovih reakcijskih smjesa (plavo) korištenjem određenih kristalnih struktura (crveno) a) **A32-hmt** (CSD: HIKKOD)¹⁴⁵, b) **A61-hmt** (CSD: HIKKUJ)¹⁴⁵, c) **A32-A31** (CSD: TOLWEA)⁷.

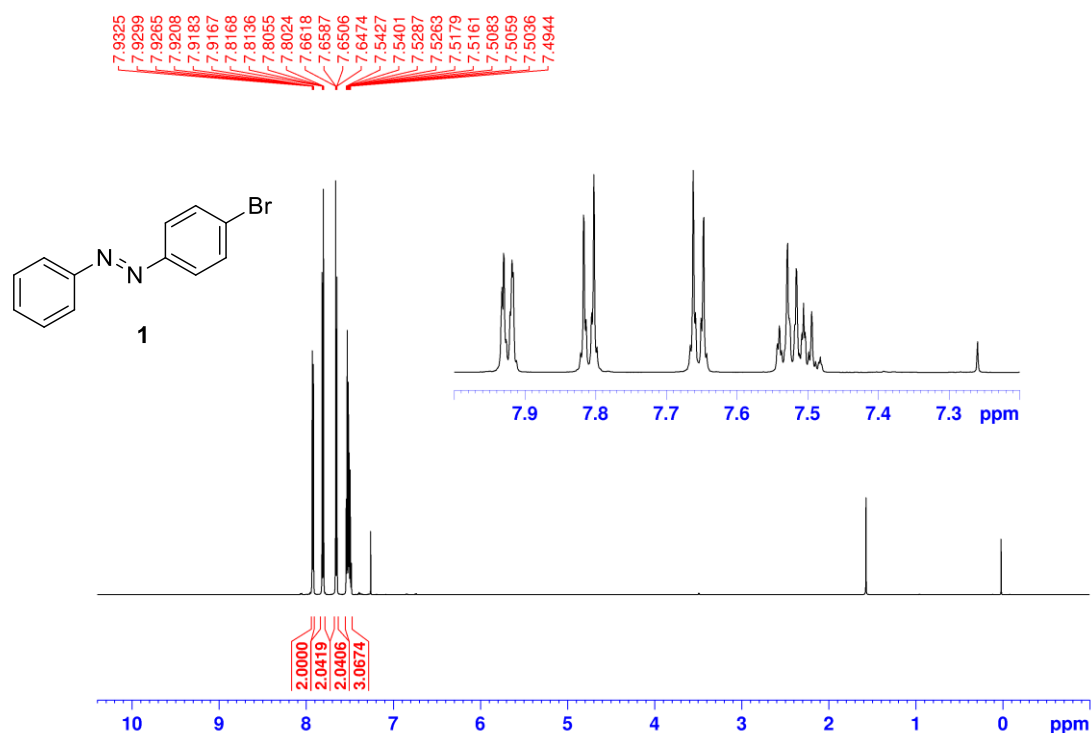
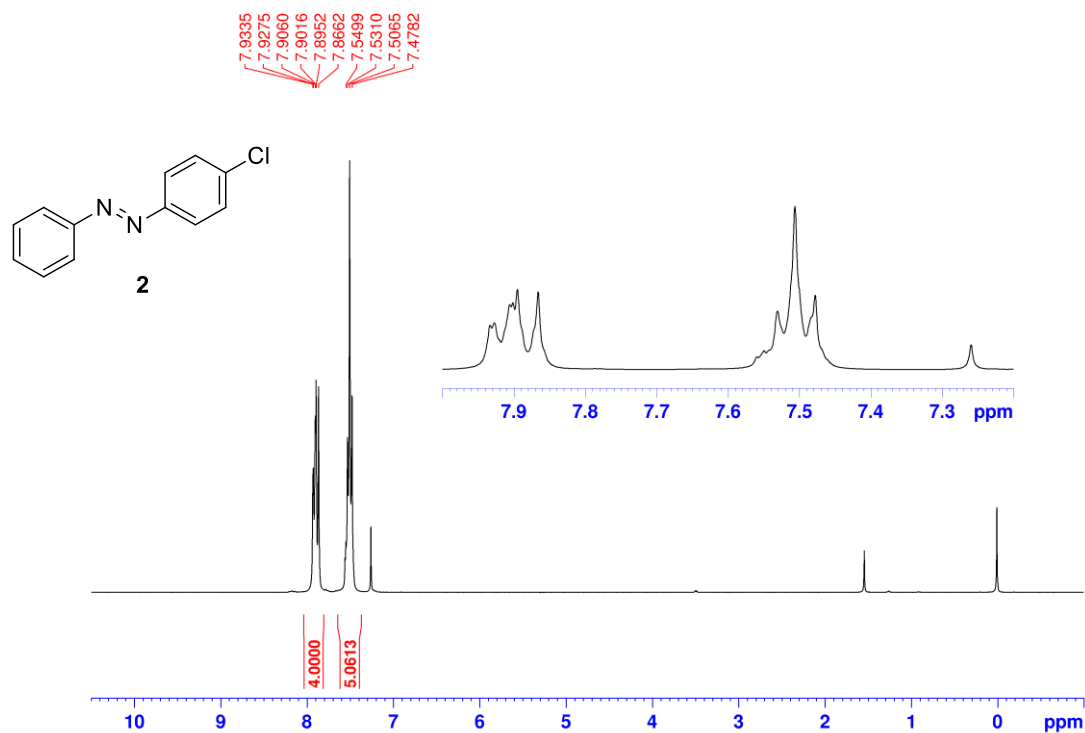
Tablica D1. Kristalografski podaci za spojeve **A31-pip**, **H12-bpy**, **A61-bpy·acetone** i **A32-A31**.

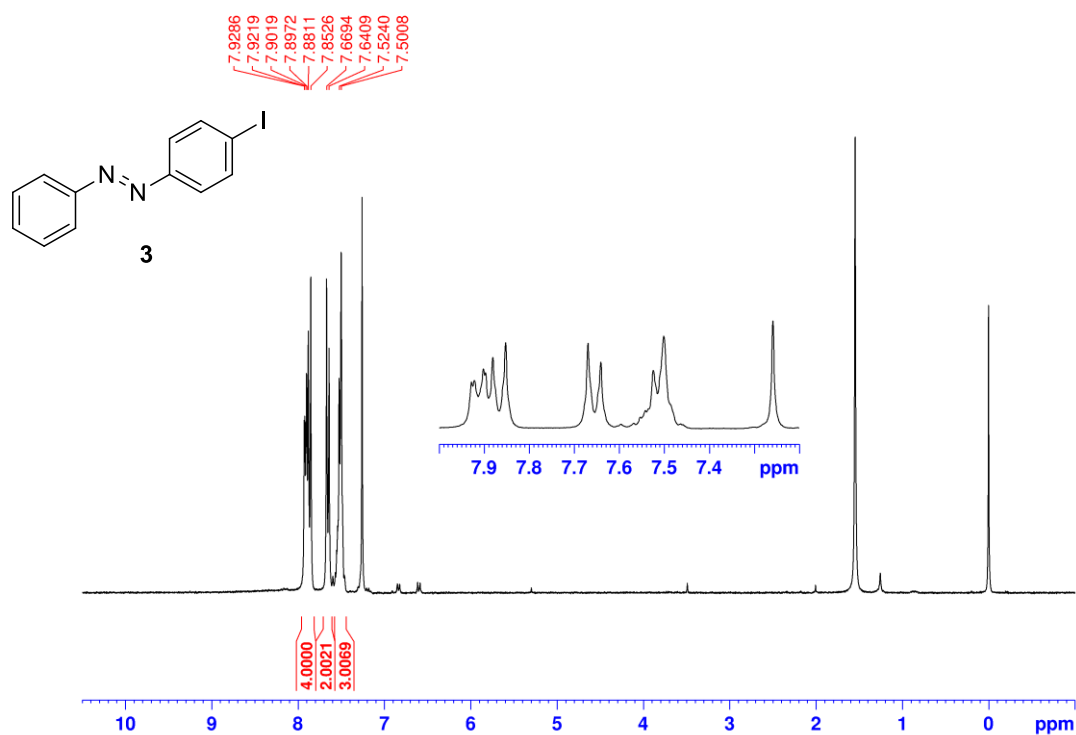
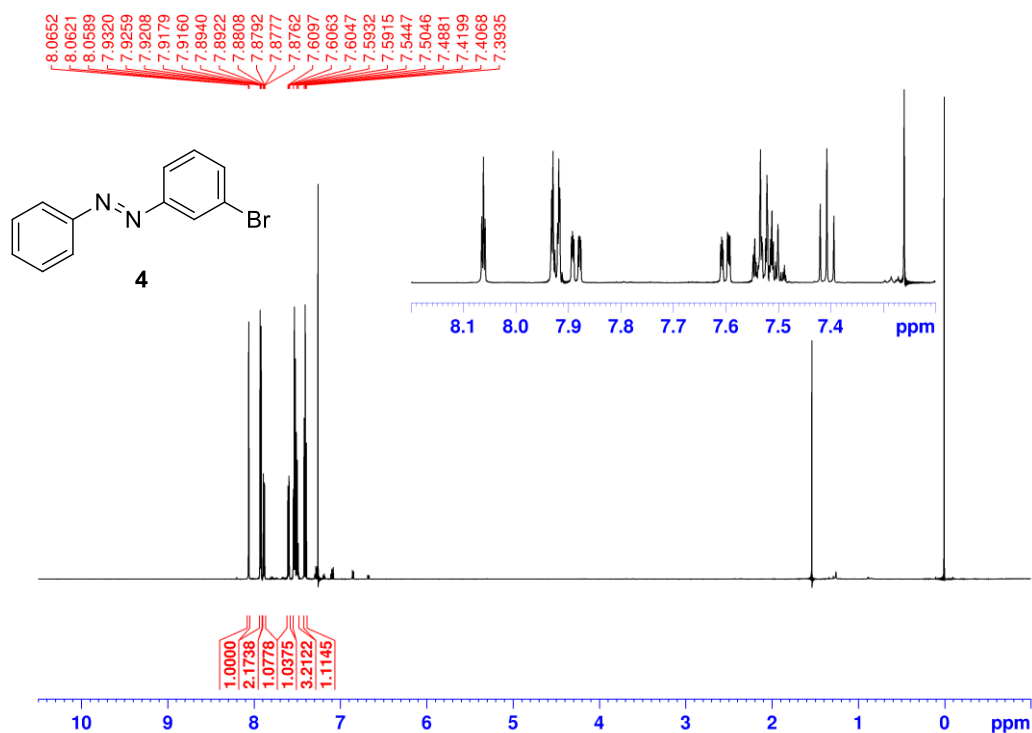
	A31-pip	H12-bpy	A61-bpy·acetone	A32-A31
Formula	C ₂₃ H ₂₆ B ₃ NO ₃	C ₂₆ H ₂₃ BN ₄ O ₂	C ₅₂ H ₅₀ B ₆ N ₂ O ₈	C ₅₅ H ₆₁ B ₆ N ₅ O ₆
Mr / g mol ⁻¹	396,88	434,29	895,80	952,95
λ / Å	1,54184	1,54184	1,54184	1,54184
Difraktometar	XtaLAB Synergy, Dualflex, HyPix	XtaLAB Synergy, Dualflex, HyPix	XtaLAB Synergy, Dualflex, HyPix	XtaLAB Synergy, Dualflex, HyPix
<i>T</i> / K	293	293	293	293
Prostorna grupa	<i>Pca</i> 2 ₁	<i>Fdd</i> 2	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁
<i>a</i> / Å	27,6047(6)	9,3742(4)	12,0228(5)	12,56145(14)
<i>b</i> / Å	12,6270(2)	27,0050(9)	14,7677(4)	17,10565(17)
<i>c</i> / Å	12,6591(2)	17,6652(6)	15,1477(9)	13,19585(16)
α / °	90	90	90	90
β / °	90	90	112,188(6)	110,6415(13)
γ / °	90	90	90	90
<i>V</i> / Å ³	4412,51	4471,95	2490,31	2653,39
<i>Z</i>	8	8	2	2
<i>r</i> _{calc} / g cm ⁻³	1,195	1,290	1,195	1,193
μ / mm ⁻¹	0,597	0,661	0,621	0,597
<i>F</i> (000)	1680	1824	940	1008
Prikupljeni refleksi	18557	11744	19097	22729
Neovisni refleksi	6238	2273	4815	10065
Broj opaženih refleksa, [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	5048	2156	3523	9357
Broj ograničenja / Broj parametara	1/561	1/152	0/309	1/653
<i>R</i> / <i>wR</i> [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0,047/0,060	0,046/0,048	0,079/0,091	0,053/0,058
<i>R</i> / <i>wR</i> [svi podaci]	0,124/0,135	0,134/0,135	0,259/0,275	0,146/0,158
Prikladnost modela na <i>F</i> ²	1,028	1,147	1,096	1,153
$\Delta\rho_{\max}$; $\Delta\rho_{\min}$ / e Å ⁻³	0,24/-0,17	0,17/-0,15	0,22/-0,23	0,36/-0,43
CSD	TOLVOJ	ITIQIL01	TOLWAW	TOLWEA

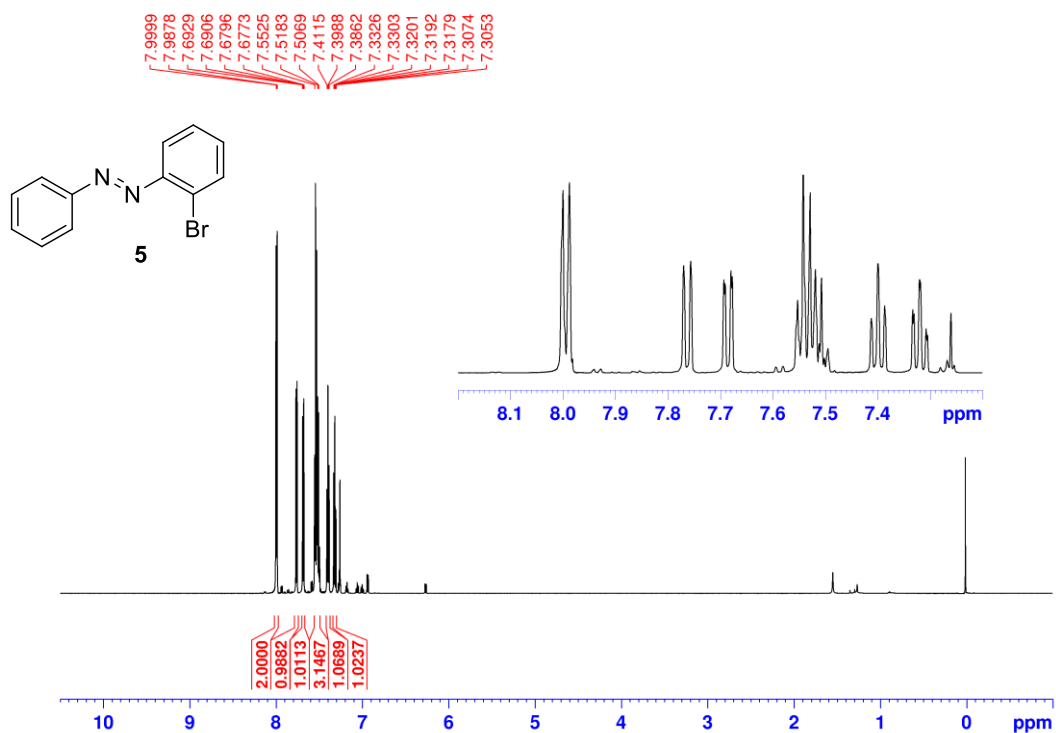
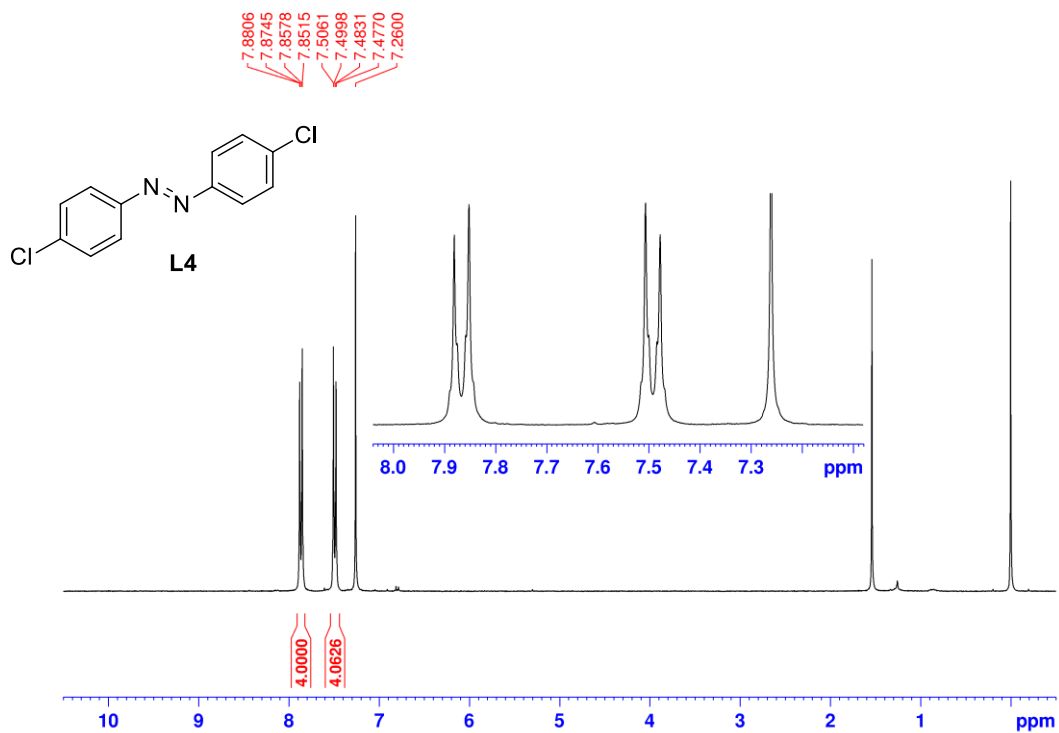
Tablica D2. Kristalografski podaci za spojeve C2L1OMsMeCN i C2L1OTsOAc.

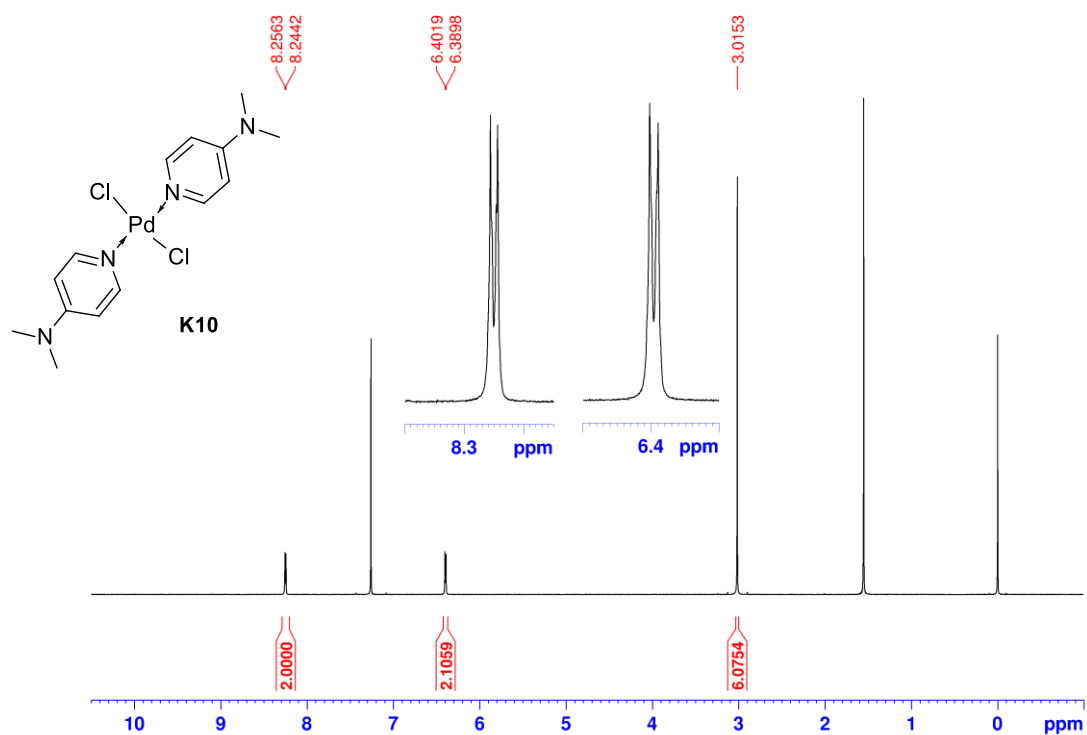
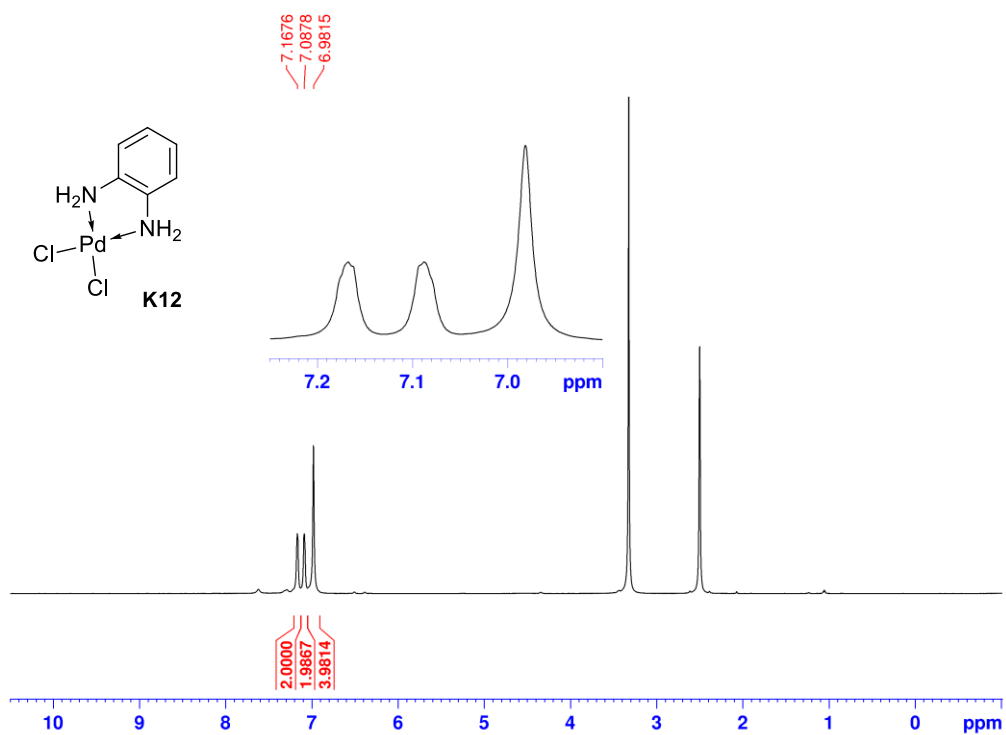
	C2L1OMsMeCN	C2L1OTsOAc
Formula	C ₈ H ₉ N ₂ OPd·CH ₃ O ₃ S	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₅ Pd ₂ S
Mr / g mol ⁻¹	350.67	623,23
λ / Å	1,54184	1,54184
Difraktometar	XtaLAB Synergy, Dualflex, HyPix	XtaLAB Synergy, Dualflex, HyPix
T / K	293	293
Prostorna grupa	P2 ₁ /n	P-1
a / Å	14,3199 (2)	7,8249(3)
b / Å	5,7359 (1)	11,1335(6)
c / Å	14,7682 (2)	14,3741(4)
α / °	90	74,433(4)
β / °	93,338 (1)	80,842(4)
γ / °	90	78,917(4)
V / Å ³	1210,97 (3)	1176,13(9)
Z	4	2
r _{calc} / g cm ⁻³	1,195	1,760
μ / mm ⁻¹	14,06	13,457
F(000)	696,0	612
Prikupljeni refleksi	5539	15997
Neovisni refleksi	2501	5301
Broj opaženih refleksa, [I > 2σ(I)]	2297	3159
Broj ograničenja / Broj parametara	0/157	0/283
R/wR [I > 2σ(I)]	0,027/0.0304	0,0696/0,1941
R/wR [svi podaci]	0,088/ 0.0703	0,0971/0,2165
Prikladnost modela na F ²	1,174	1,045
Δρ _{max} ; Δρ _{min} , / e Å ⁻³	1.01;-0.45	1,46;-1,29

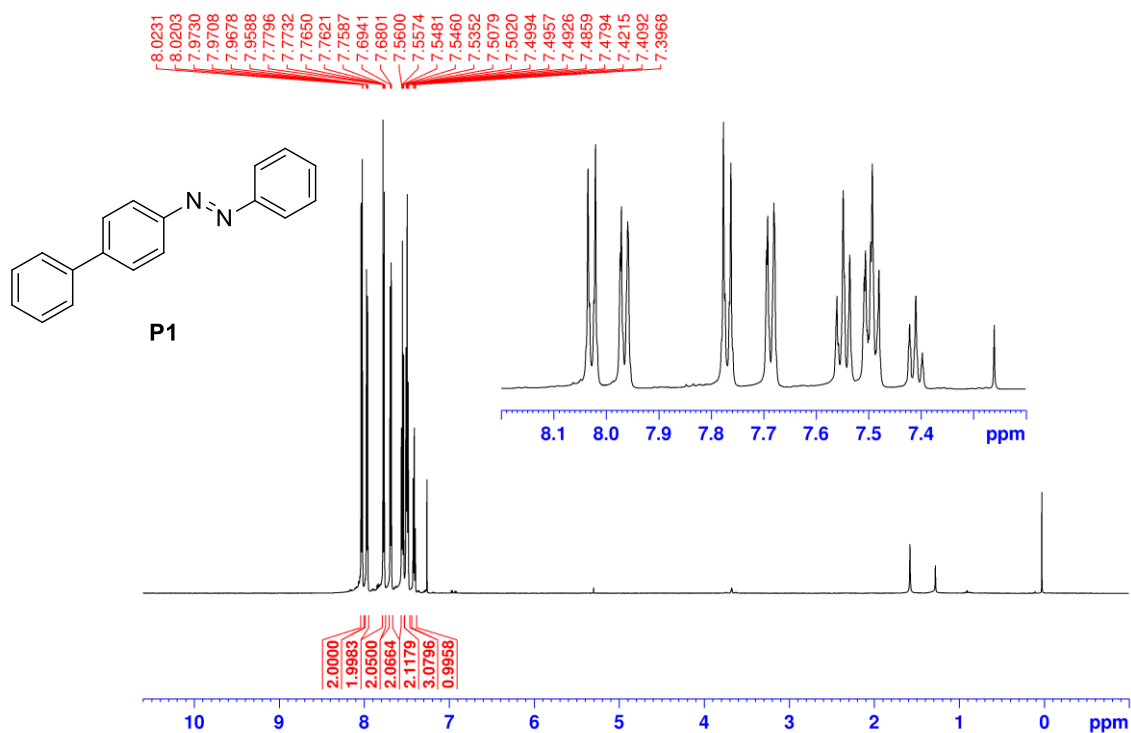
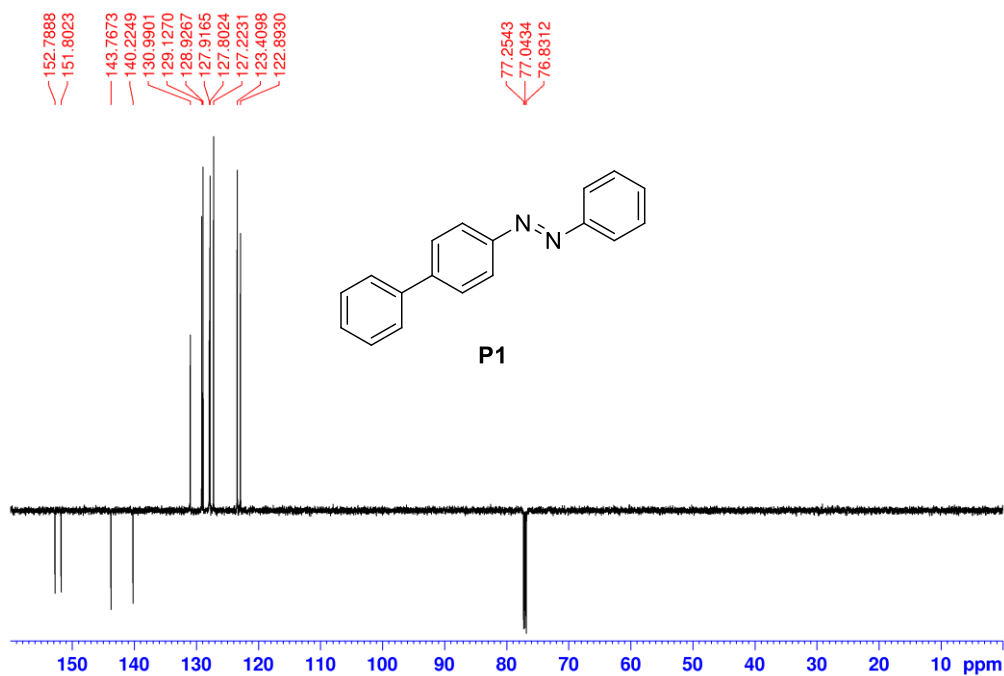
8.3. NMR spektri

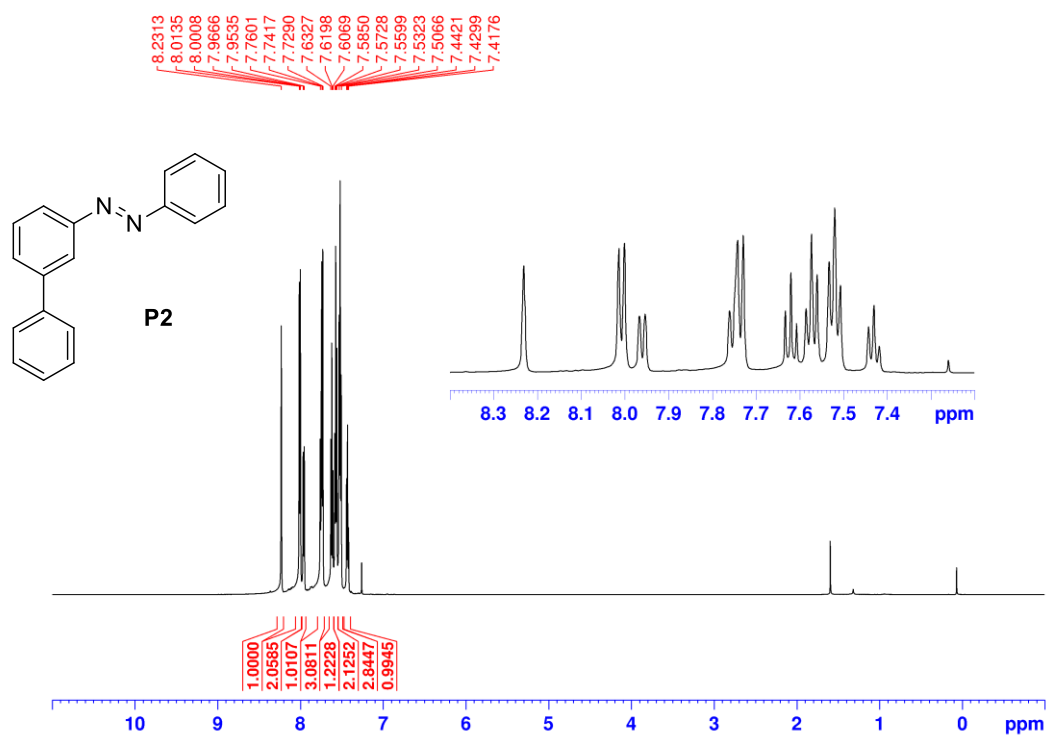
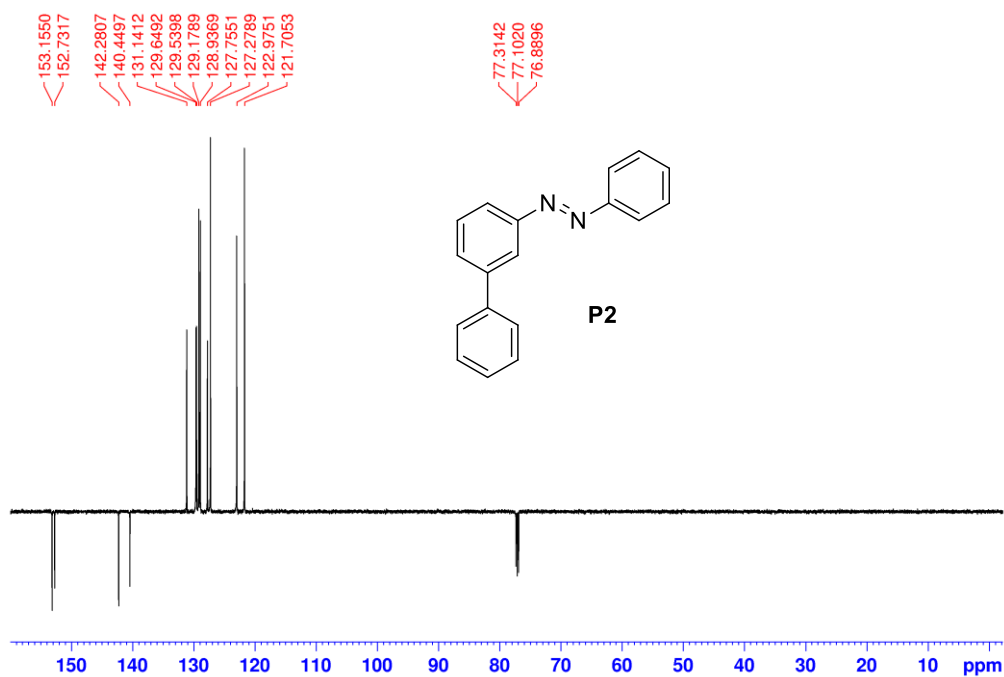
Slika D21. ¹H NMR spektar **1** u CDCl₃ (600 MHz).Slika D22. ¹H NMR spektar **2** u CDCl₃ (300 MHz).

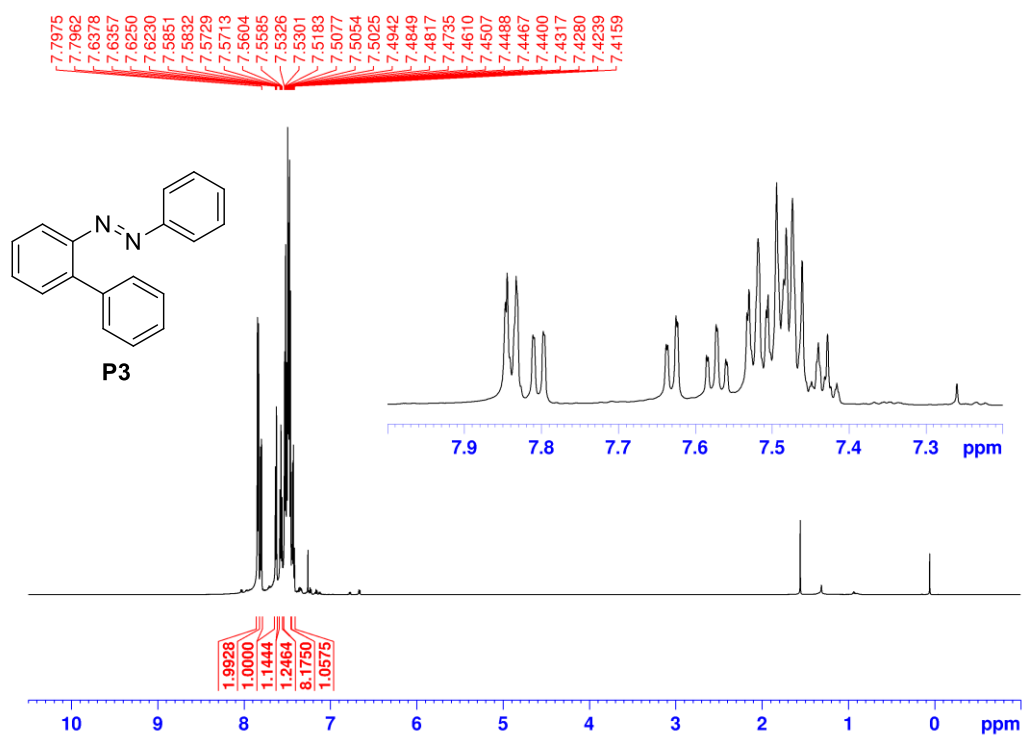
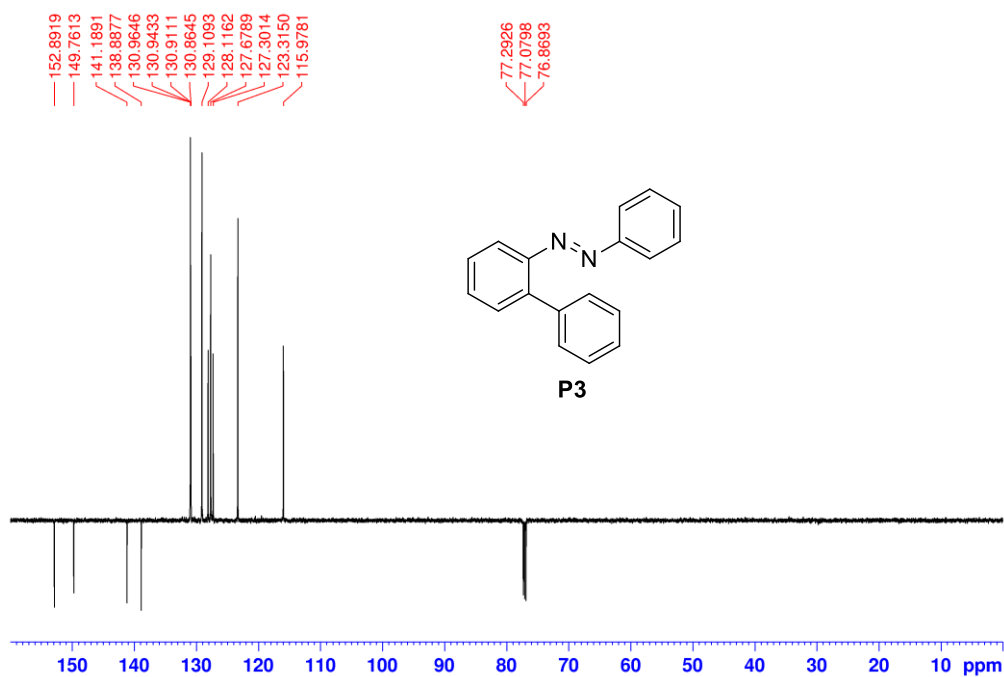
Slika D23. ¹H NMR spektar **3** u CDCl₃ (600 MHz).Slika D24. ¹H NMR spektar **4** u CDCl₃ (600 MHz).

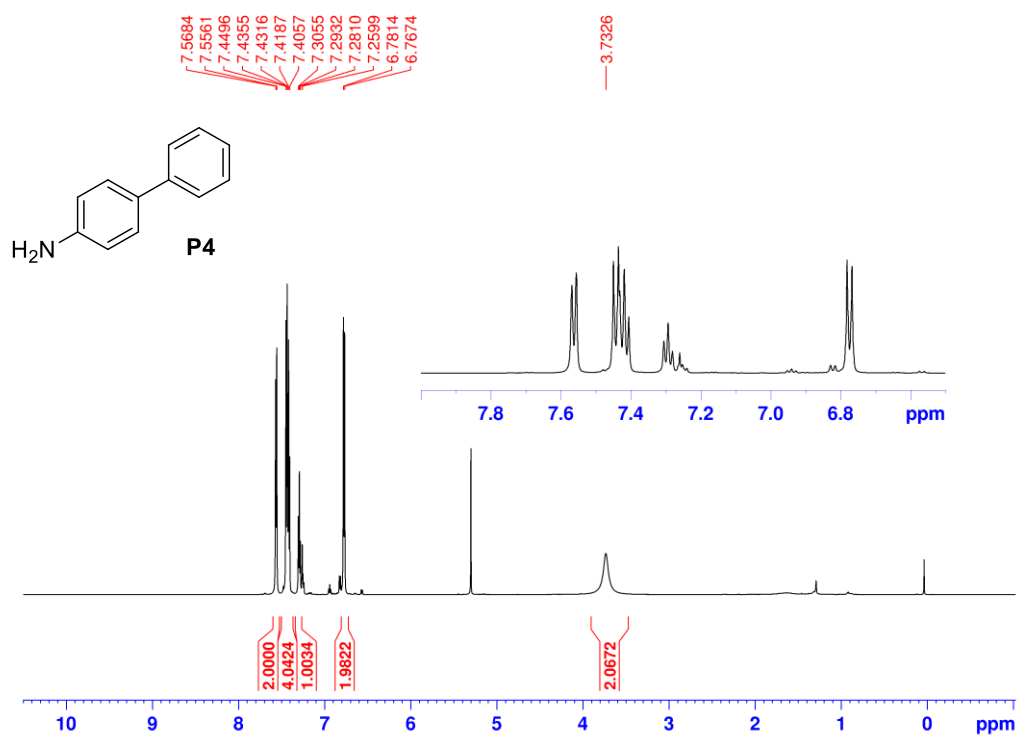
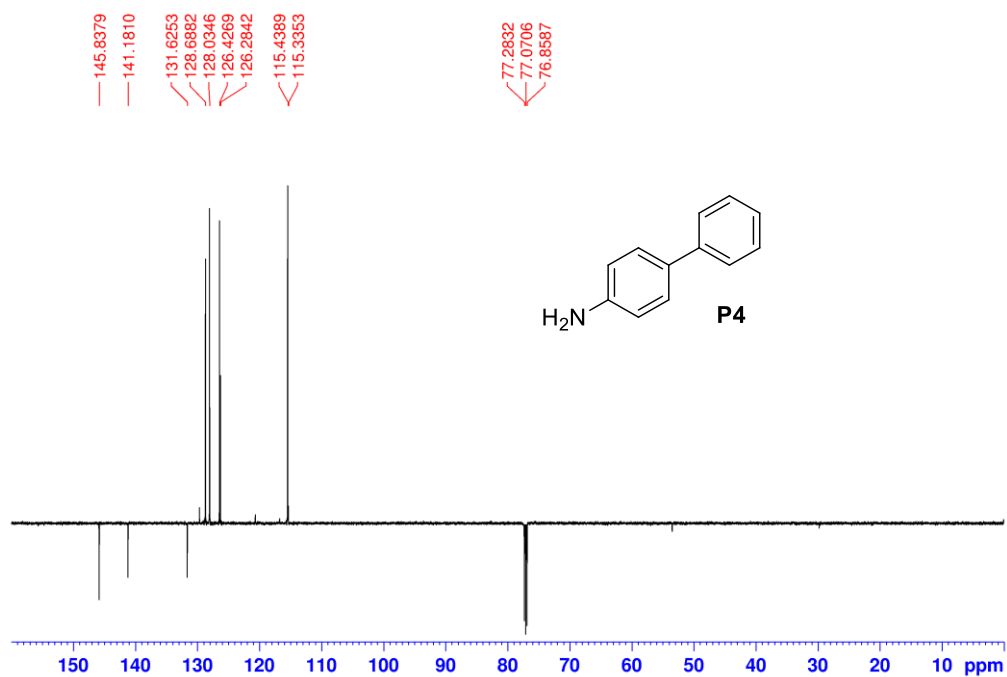
Slika D25. ¹H NMR spektar **5** u CDCl₃ (600 MHz).Slika D26. ¹H NMR spektar **L4** u CDCl₃ (300 MHz).

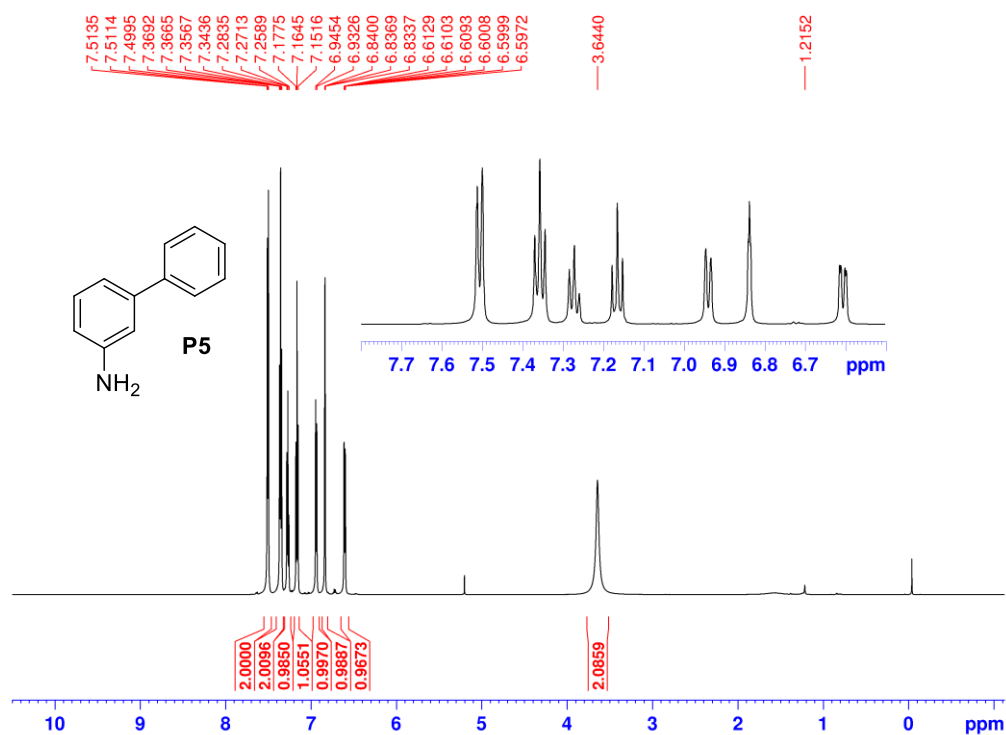
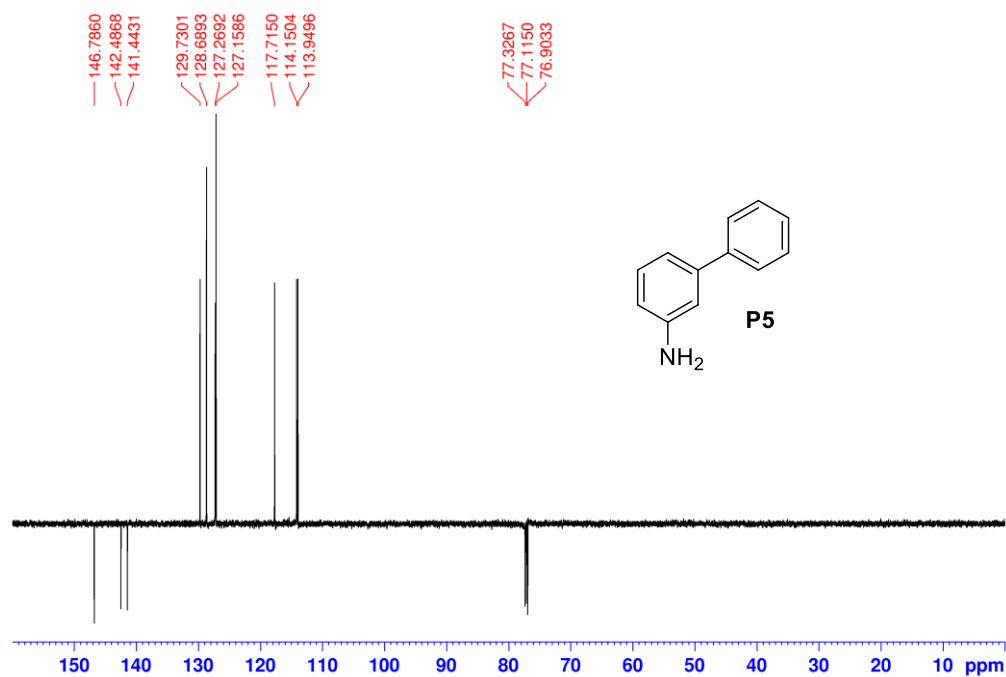
Slika D27. ¹H NMR spektar **K10** u CDCl₃ (600 MHz).Slika D28. ¹H NMR spektar **K12** u DMSO-*d*₆ (600 MHz).

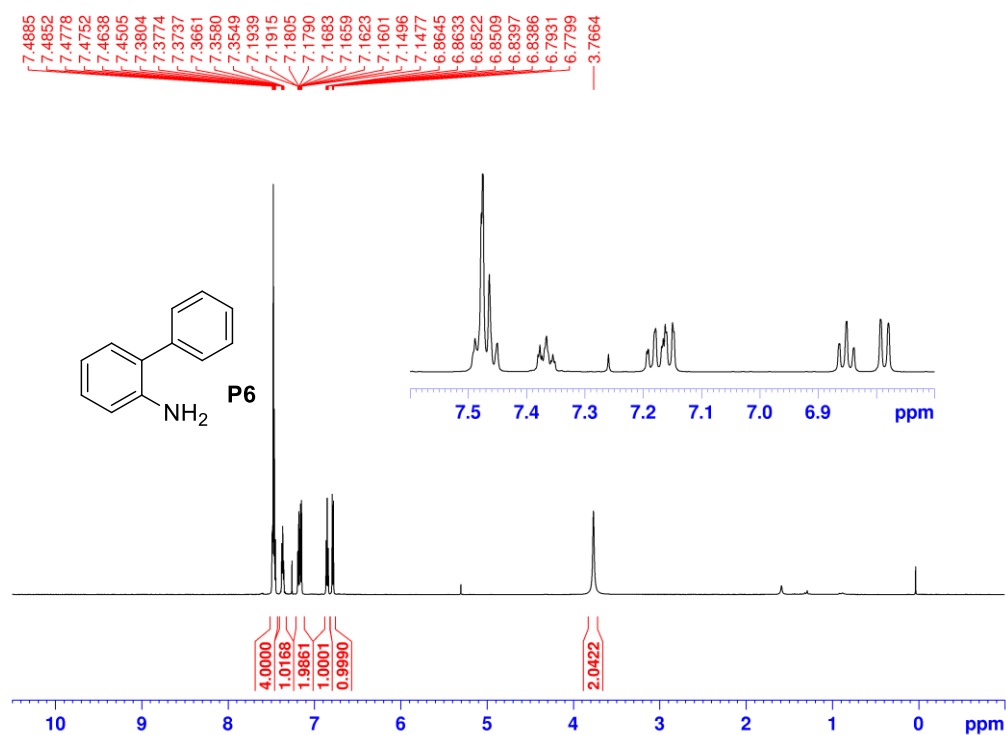
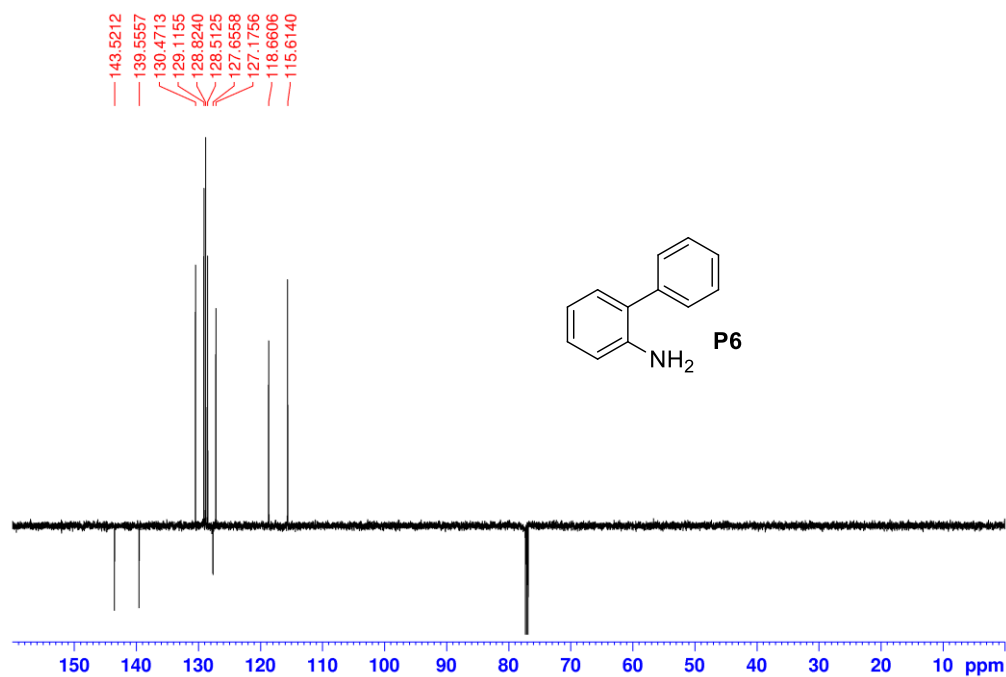
Slika D29. ¹H NMR spektar **P1** u CDCl₃ (600 MHz).Slika D30. ¹³C NMR spektar **P1** u CDCl₃ (151 MHz).

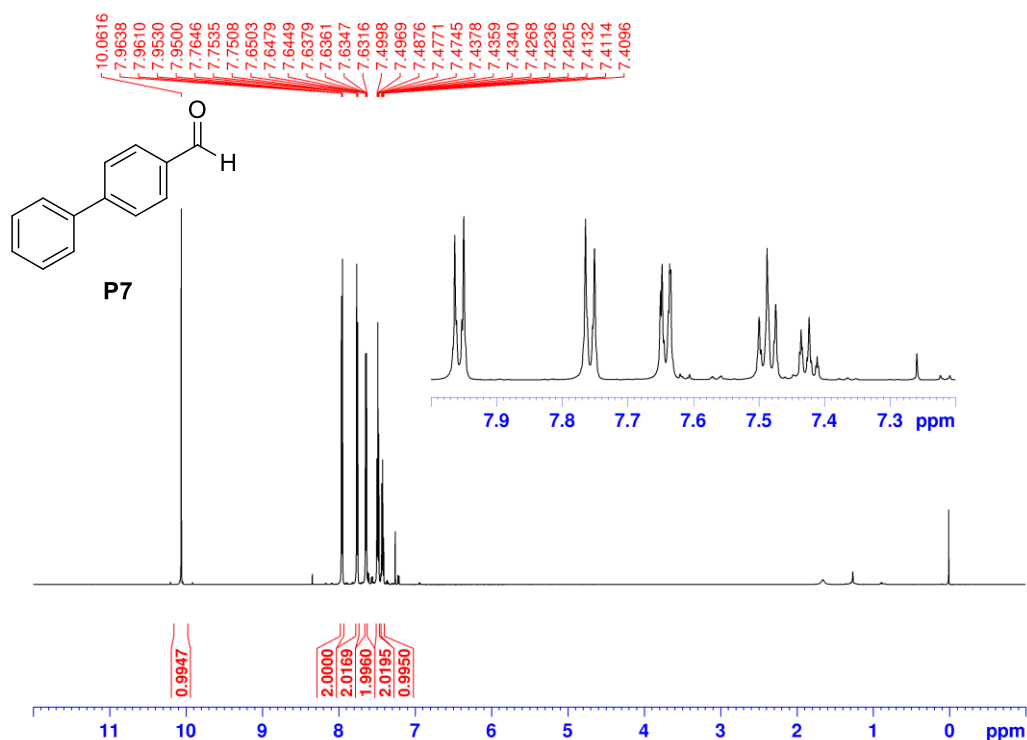
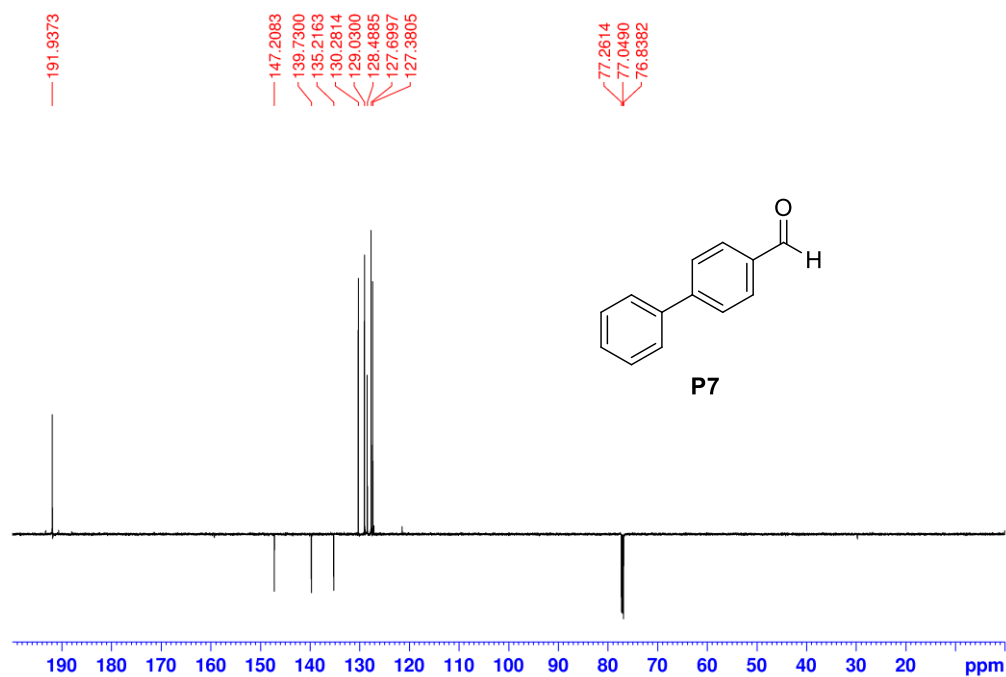
Slika D31. ¹H NMR spektar **P2** u CDCl₃ (600 MHz).Slika D32. ¹³C NMR spektar **P2** u CDCl₃ (151 MHz).

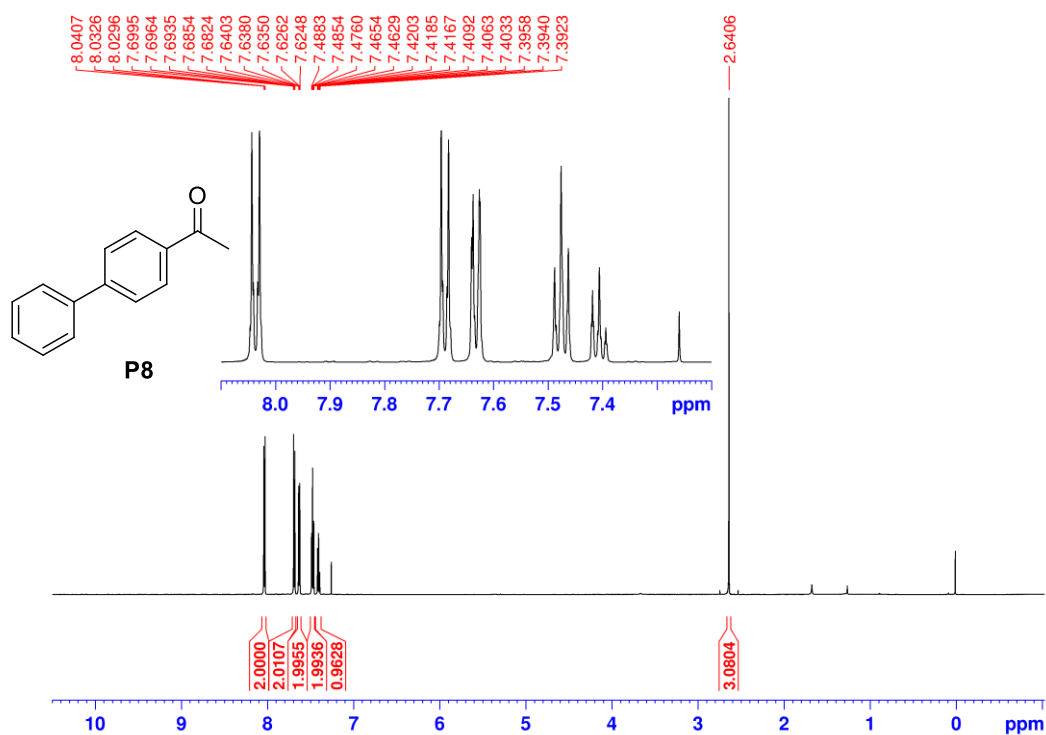
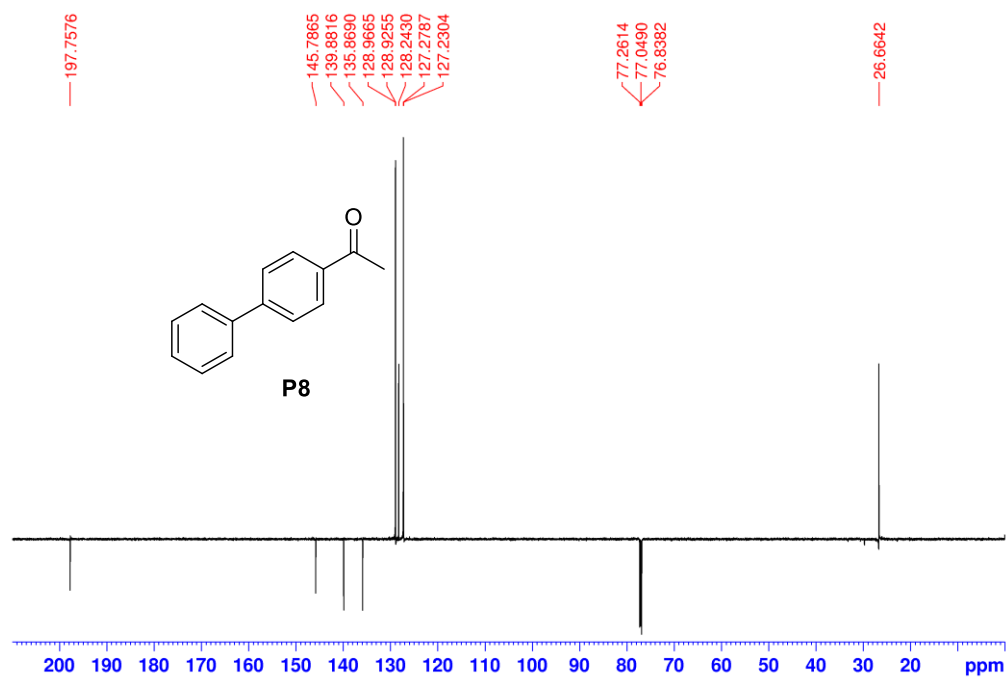
Slika D33. ¹H NMR spektar **P3** u CDCl₃ (600 MHz).Slika D34. ¹³C NMR spektar **P3** u CDCl₃ (151 MHz).

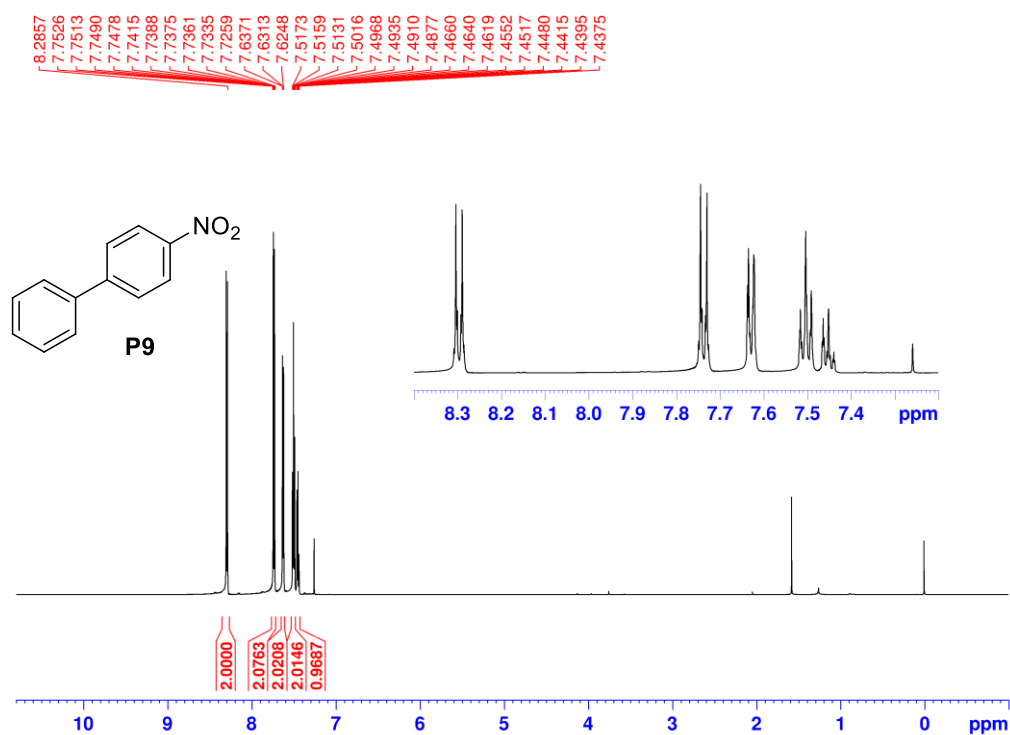
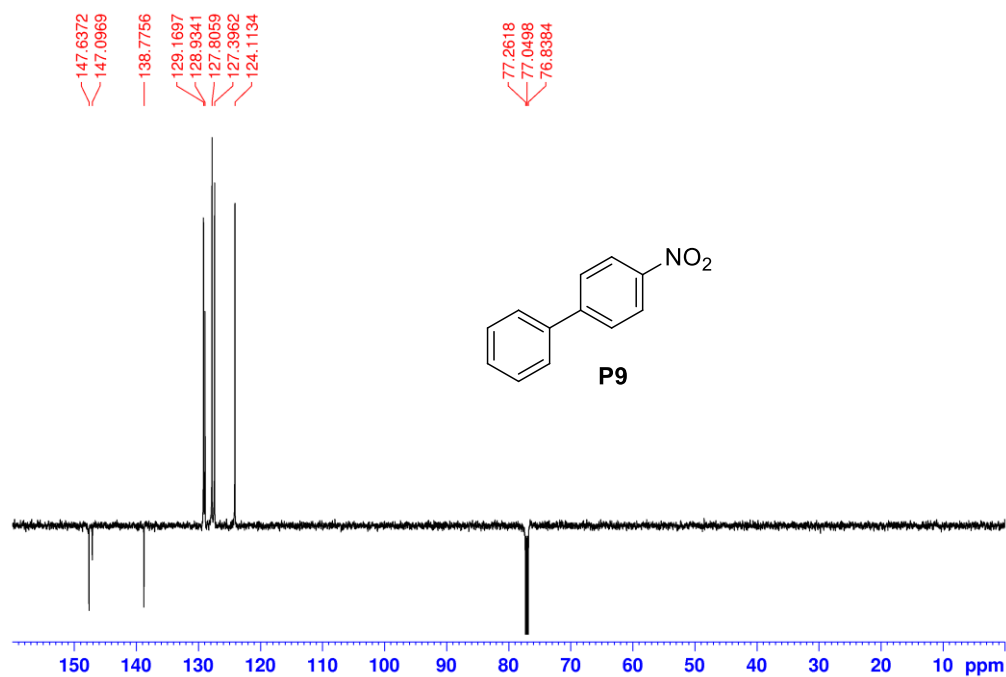
Slika D35. ^1H NMR spektar **P4** u CDCl_3 (600 MHz).Slika D36. ^{13}C NMR spektar **P4** u CDCl_3 (151 MHz).

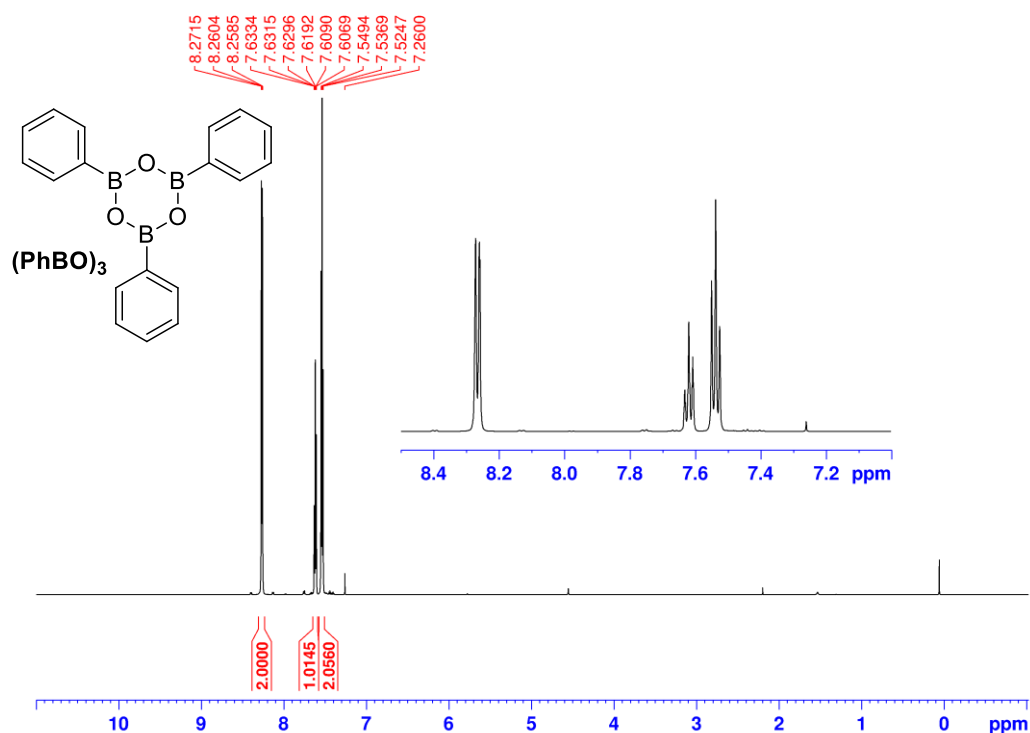
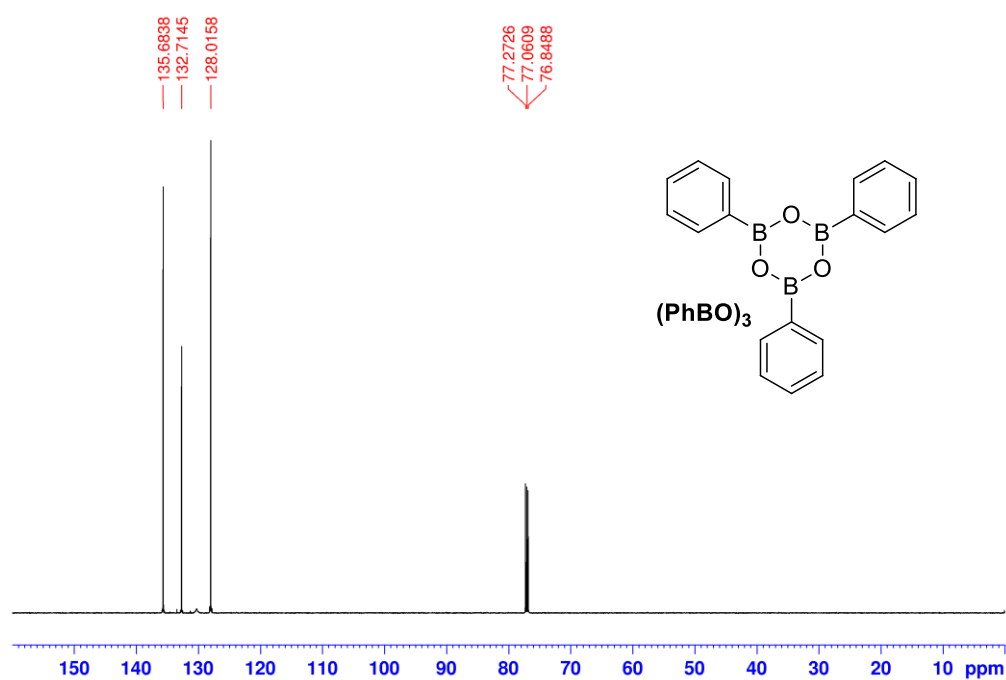
Slika D37. ¹H NMR spektar **P5** u CDCl₃ (600 MHz).Slika D38. ¹³C NMR spektar **P5** u CDCl₃ (151 MHz).

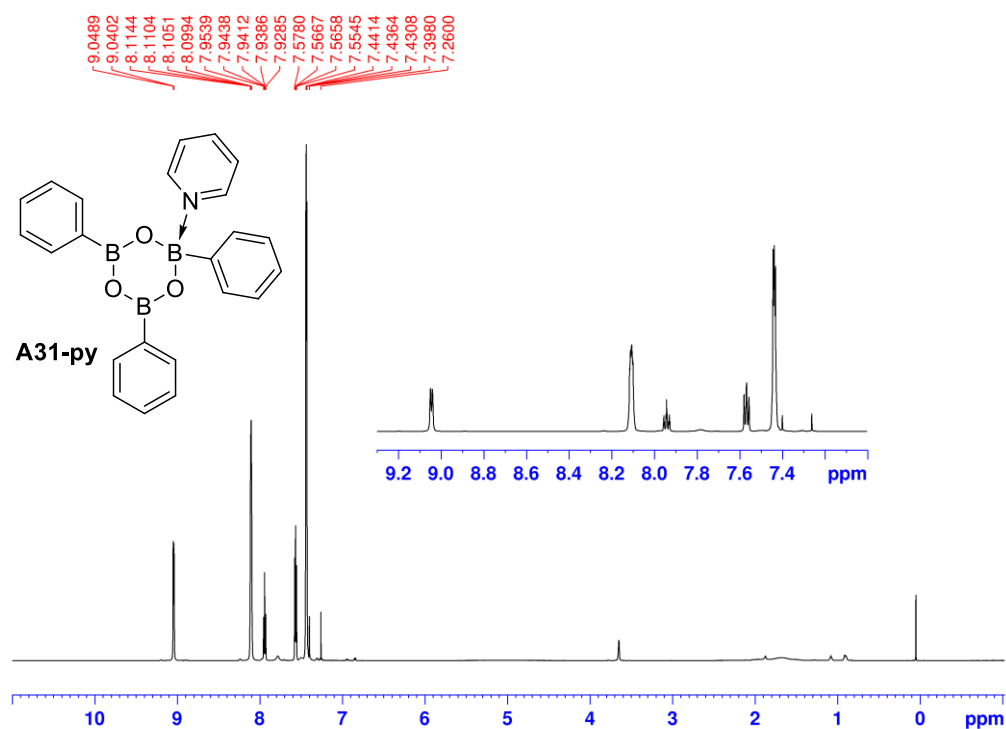
Slika D39. ¹H NMR spektar **P6** u CDCl₃ (600 MHz).Slika D40. ¹³C NMR spektar **P6** u CDCl₃ (151 MHz).

Slika D41. ¹H NMR spektar **P7** u CDCl₃ (600 MHz).Slika D42. ¹³C NMR spektar **P7** u CDCl₃ (151 MHz).

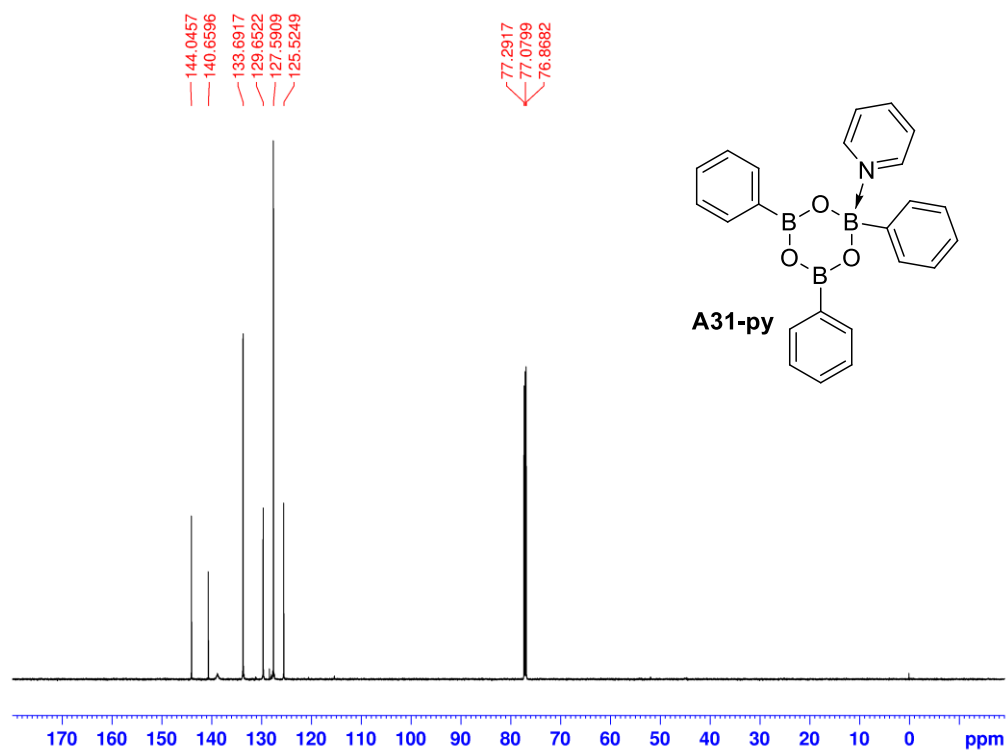
Slika D43. ¹H NMR spektar **P8** u CDCl₃ (600 MHz).Slika D44. ¹³C NMR spektar **P8** u CDCl₃ (151 MHz).

Slika D45. ^1H NMR spektar **P9** u CDCl_3 (600 MHz).Slika D46. ^{13}C NMR spektar **P9** u CDCl_3 (151 MHz).

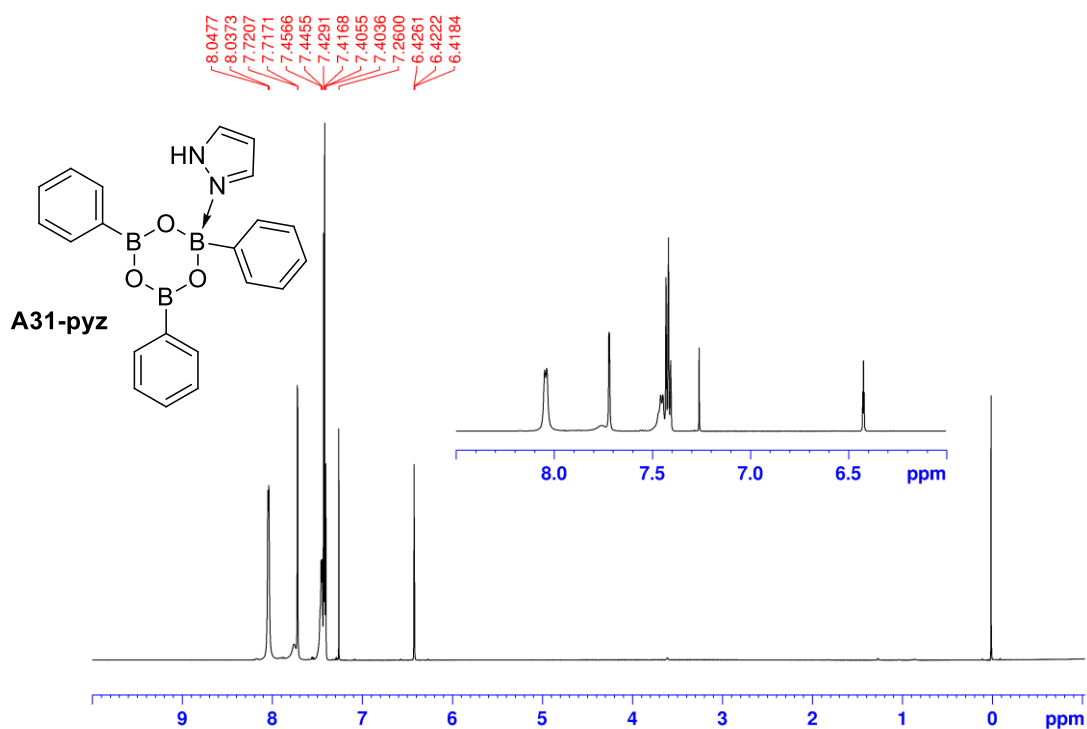
Slika D47. ¹H NMR spektar (PhBO)₃ u CDCl₃ (600 MHz).Slika D48. ¹³C NMR spektar (PhBO)₃ u CDCl₃ (151 MHz).



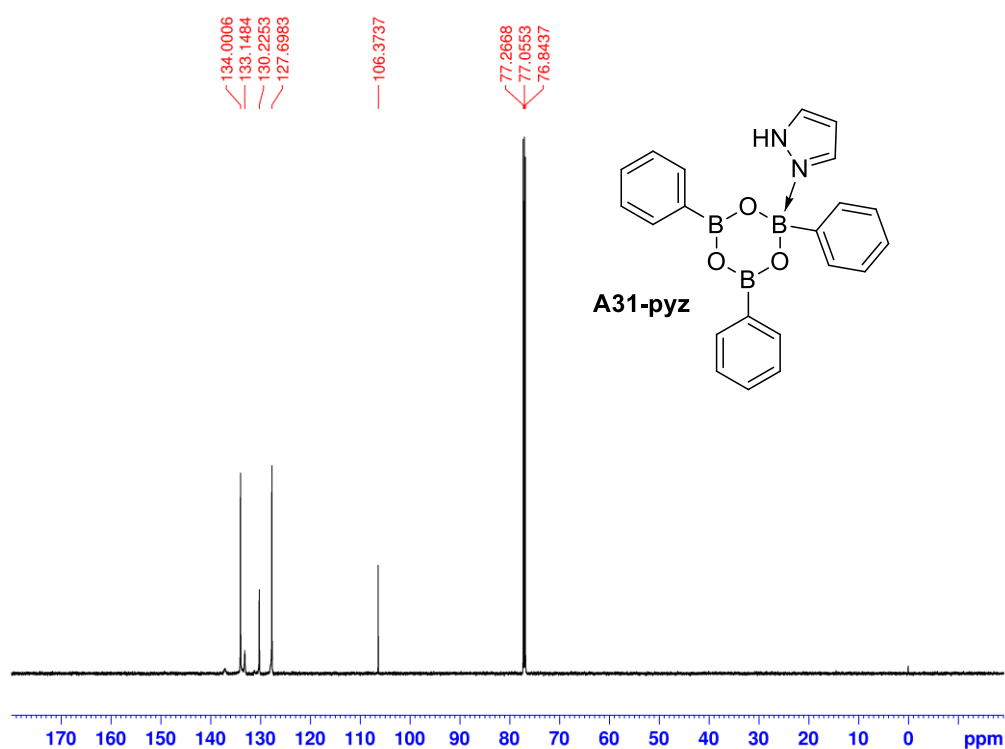
Slika D49. ^1H NMR spektar **A31-py** (NG, PBA:DMAP (3:1)) u CDCl_3 (600 MHz).



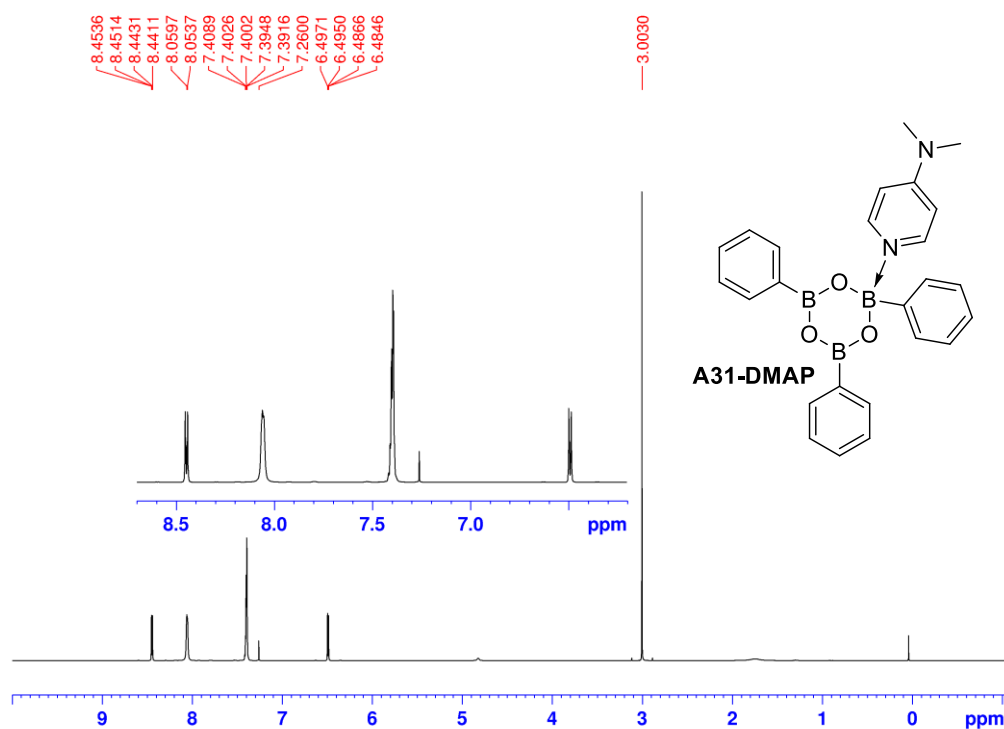
Slika D50. ^{13}C NMR spektar **A31-py** (NG, PBA:py (3:1)) u CDCl_3 (151 MHz).

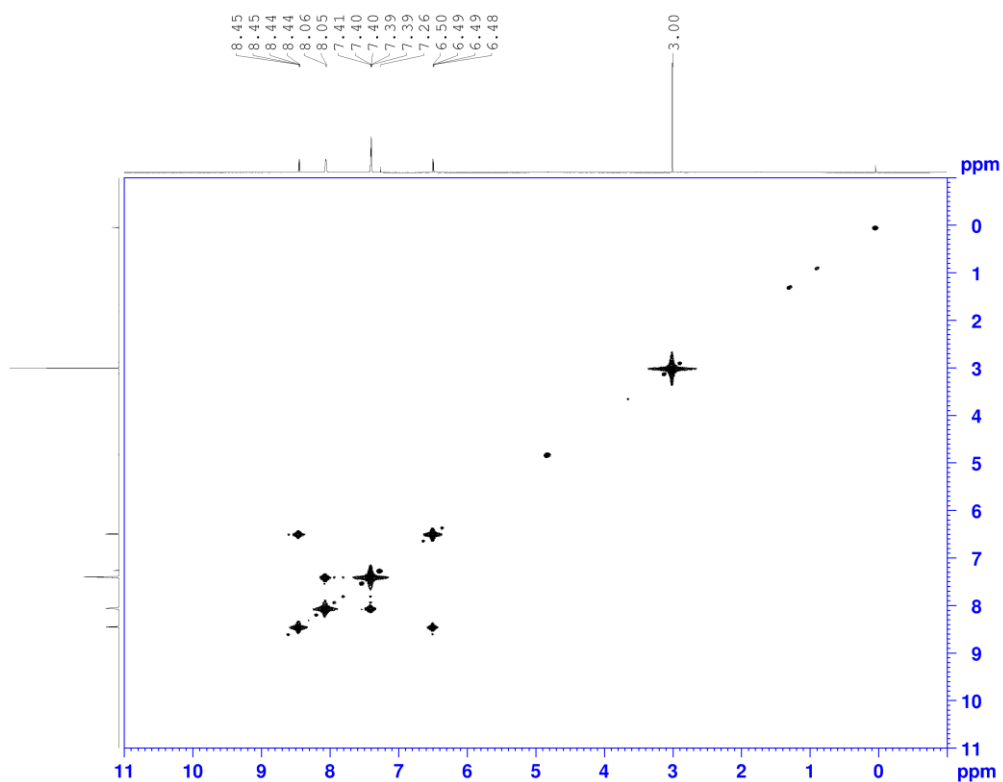


Slika D51. ¹H NMR spektar **A31-pyz** (NG, PBA:pyz (3:1)) u CDCl₃ (600 MHz).

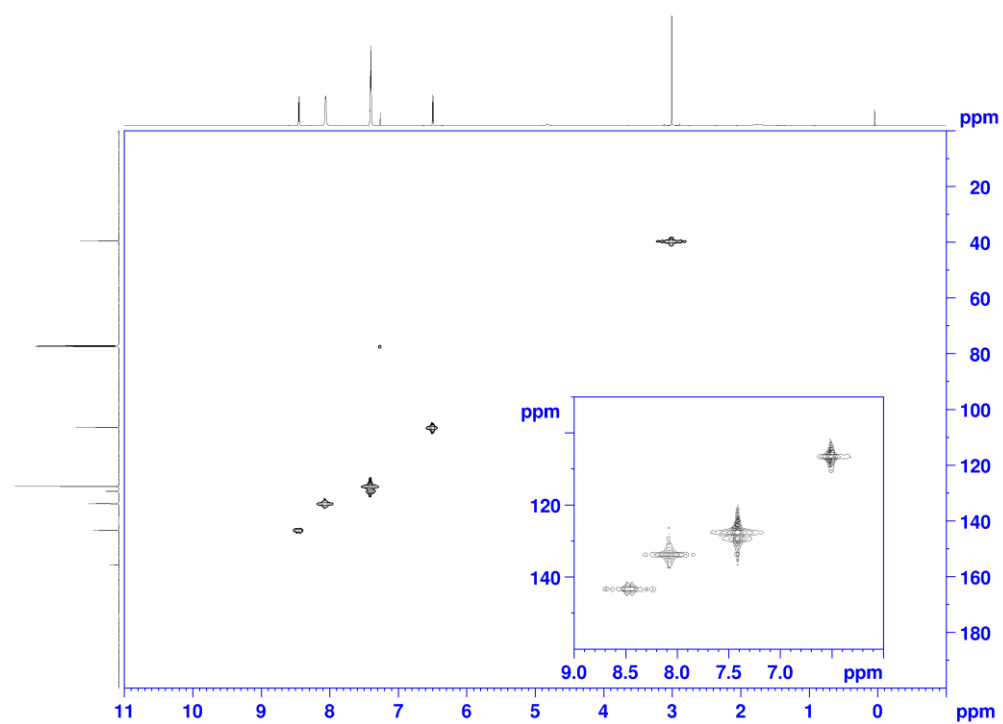


Slika D52. ¹³C NMR spektar **A31-pyz** (NG, PBA:pyz (3:1)) u CDCl₃ (151 MHz).

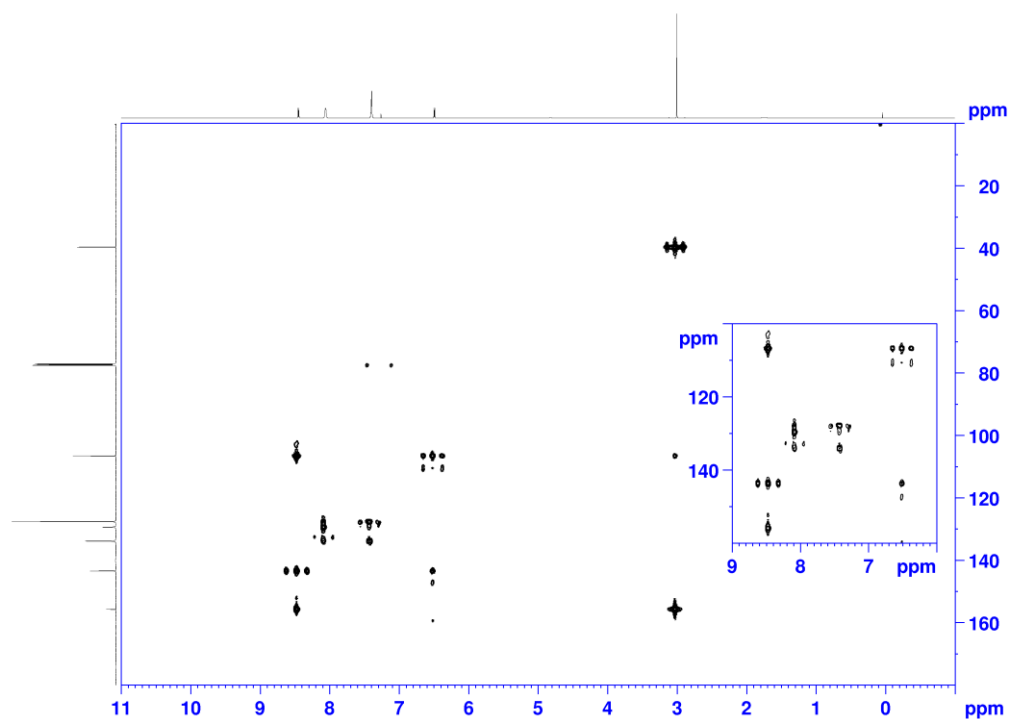




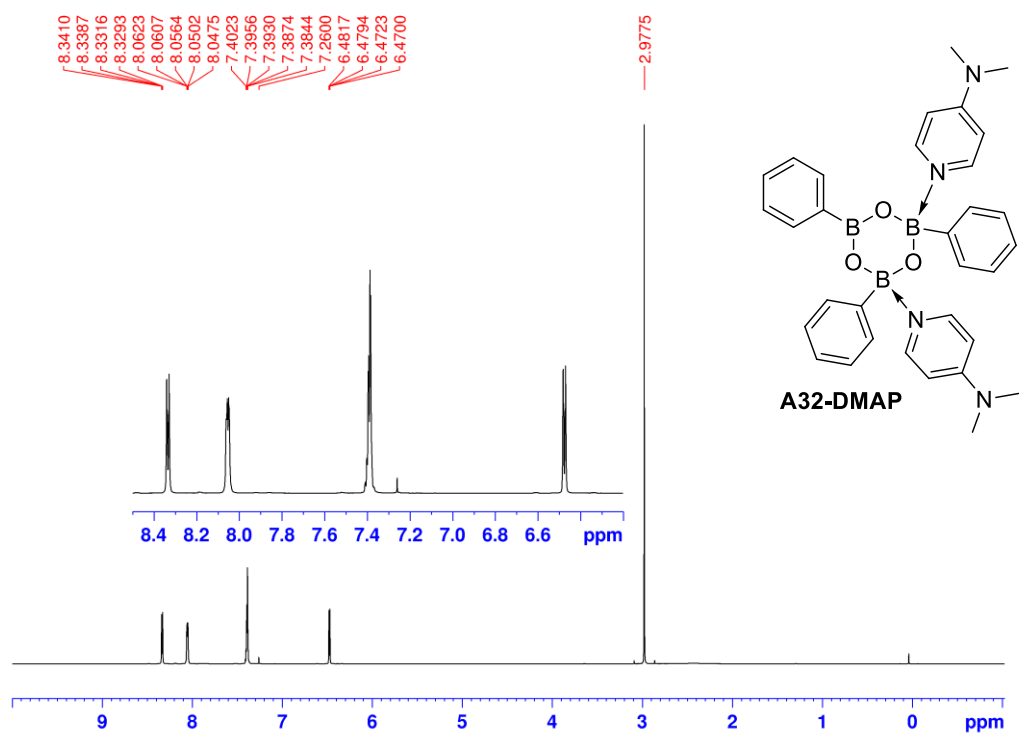
Slika D55. ^1H - ^1H COSY spektar A31-DMAP (NG, PBA:DMAP (3:1)) u CDCl_3 .



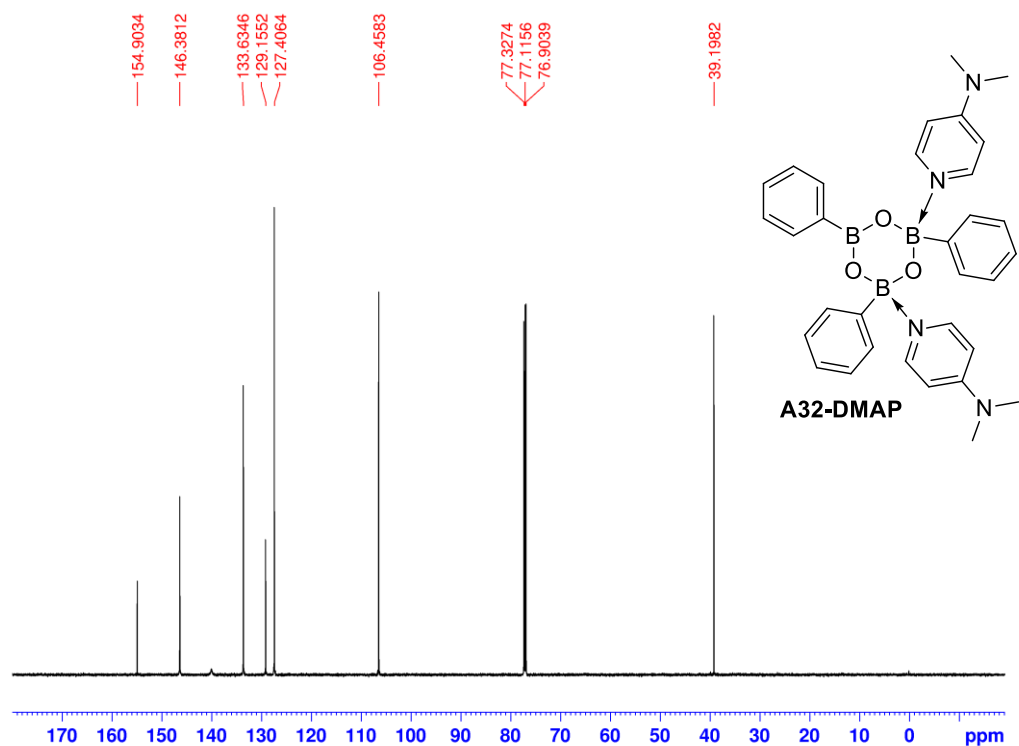
Slika D56. ^{13}C - ^1H HSQC spektar A31-DMAP (NG, PBA:DMAP (3:1)) u CDCl_3 .



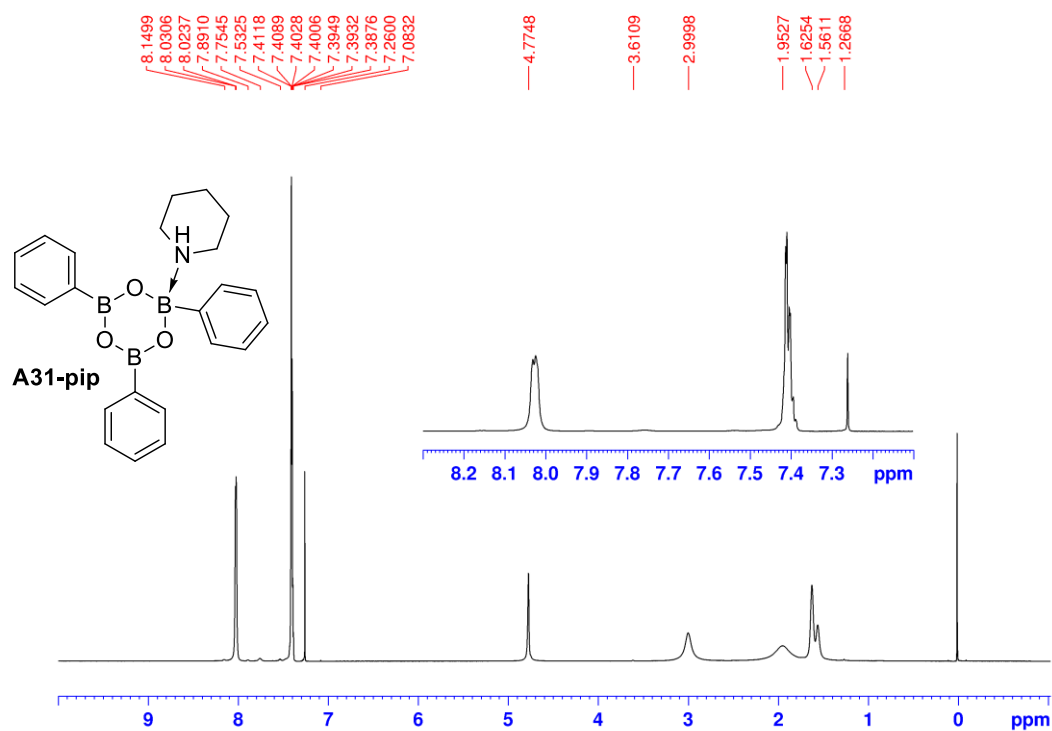
Slika D57. ^{13}C - ^1H HMBC spektar **A31-DMAP** (NG, PBA:DMAP (3:1)) u CDCl_3 .



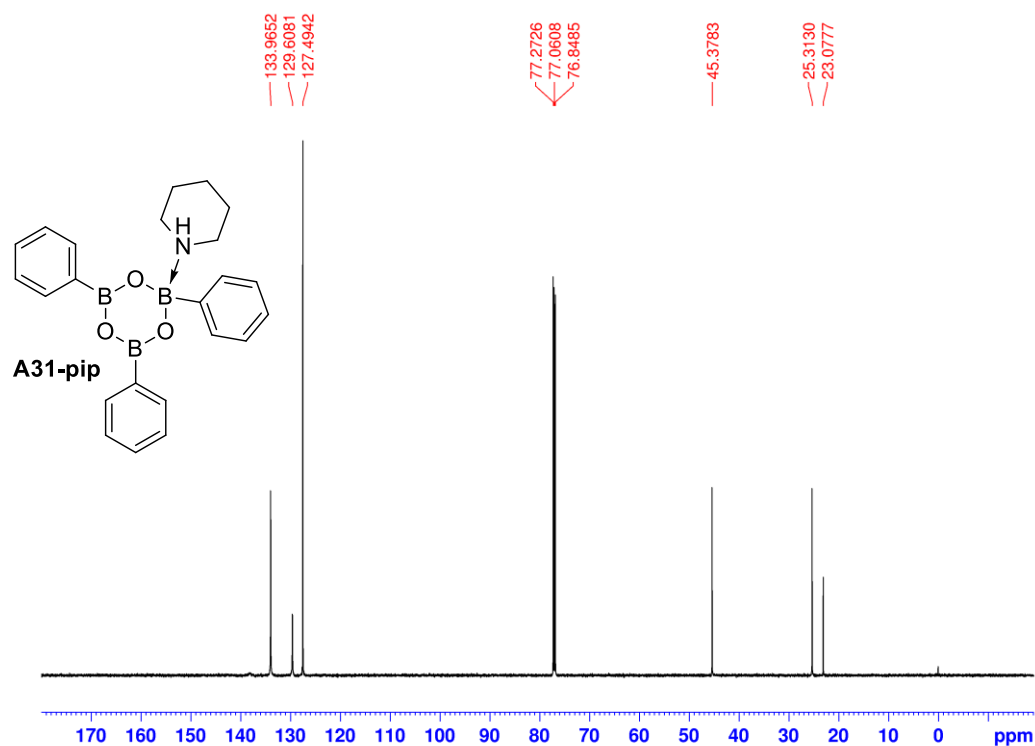
Slika D58. ¹H NMR spektar A32-DMAP (NG, PBA:DMAP (3:2)) u CDCl₃ (600 MHz).



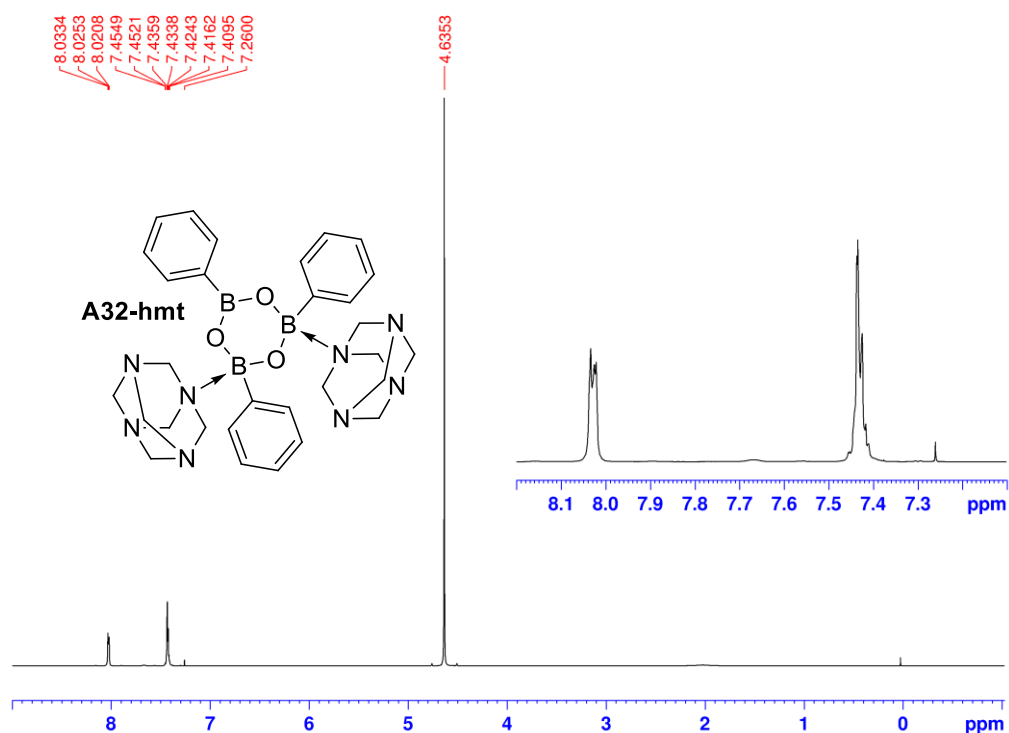
Slika D59. ¹³C NMR spektar A32-DMAP (NG, PBA:DMAP (3:2)) u CDCl₃ (151 MHz).



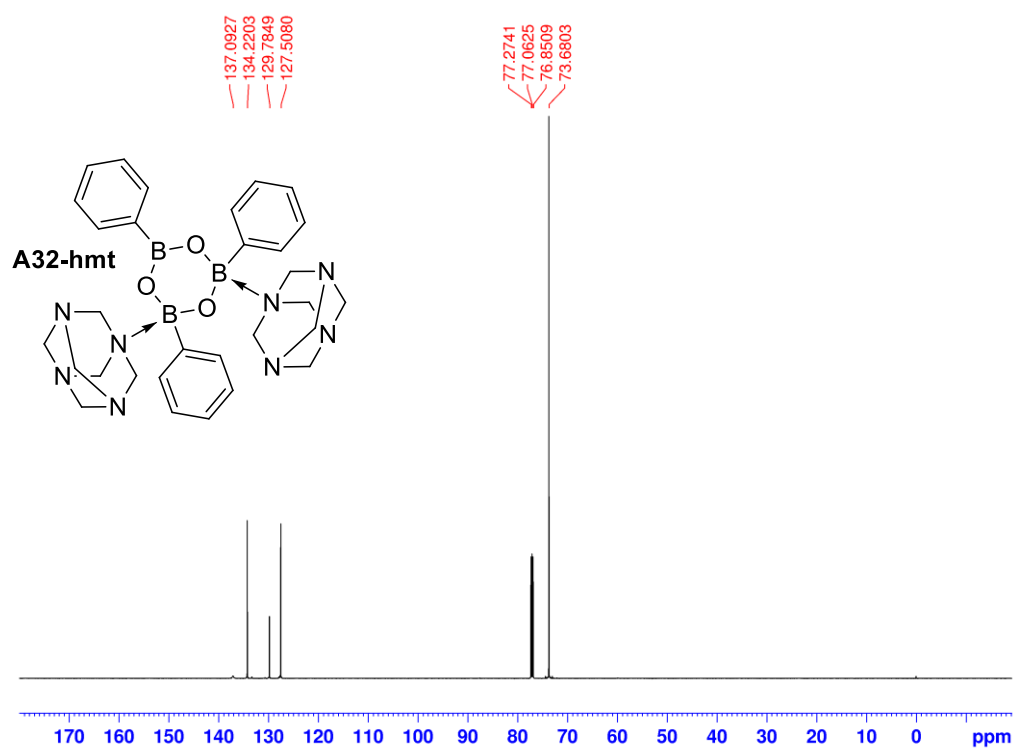
Slika D60. ¹H NMR spektar **A31-pip** (NG, PBA: pip (3:1)) u CDCl₃ (600 MHz).



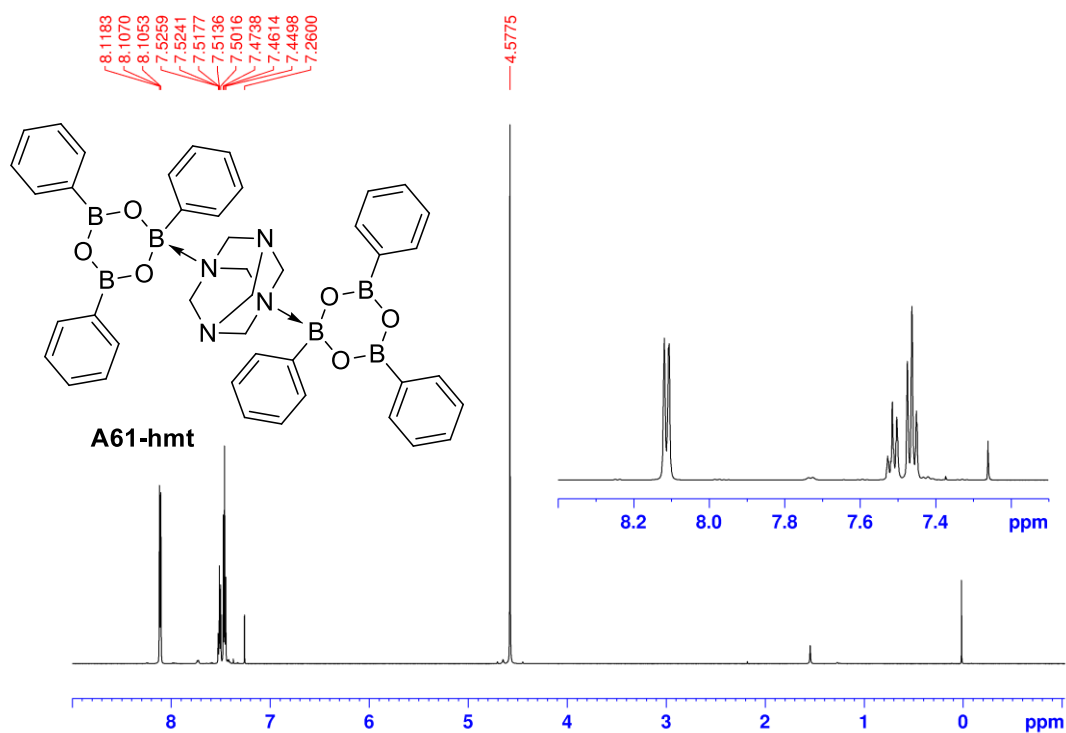
Slika D61. ¹³C NMR spektar **A31-pip** (NG, PBA: pip (3:1)) u CDCl₃ (151 MHz).



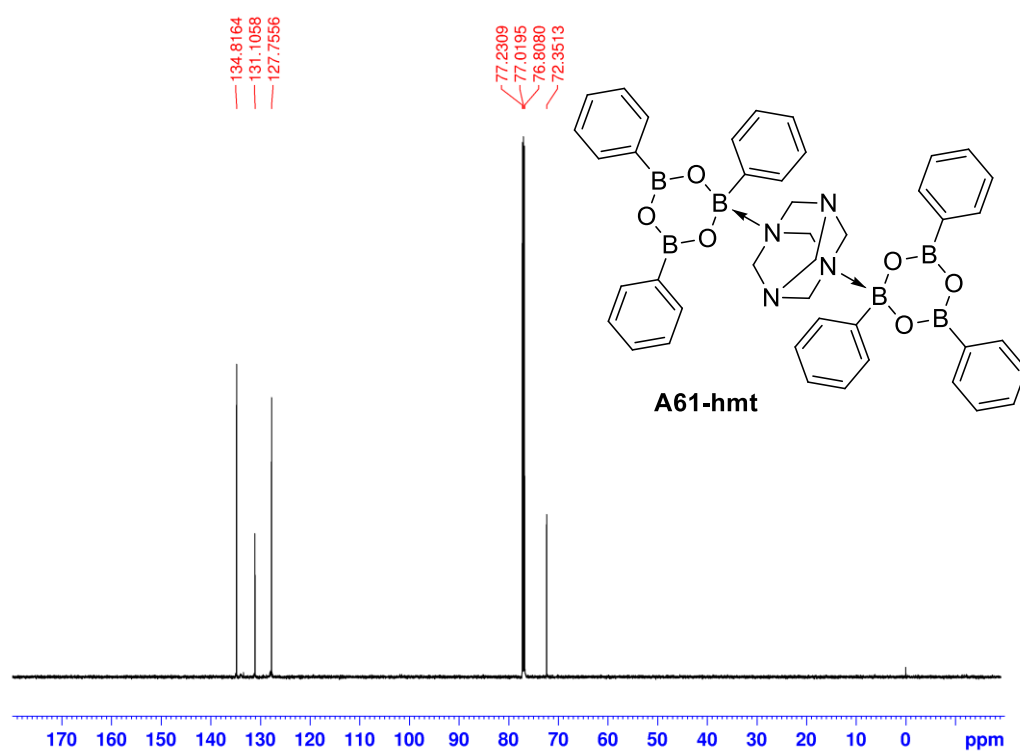
Slika D62. ^1H NMR spektar A32-hmt (NG, PBA:hmt (3:2)) u CDCl_3 (600 MHz).



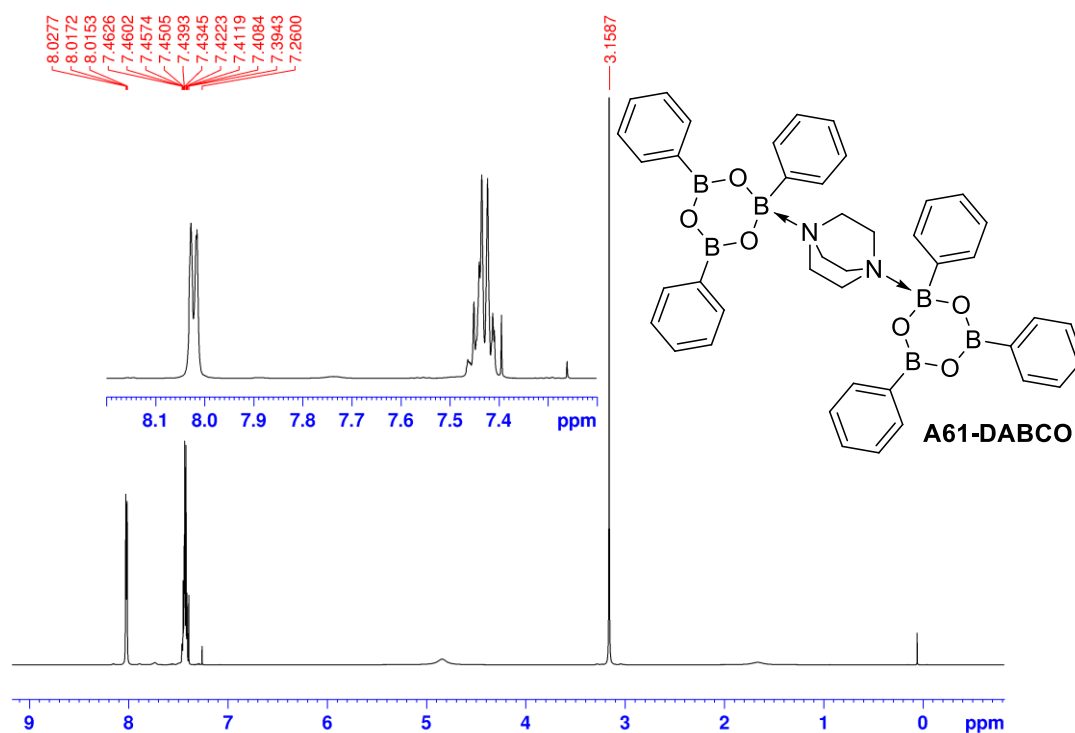
Slika D63. ^{13}C NMR spektar A32-hmt (NG, PBA:hmt (3:2)) u CDCl_3 (151 MHz).



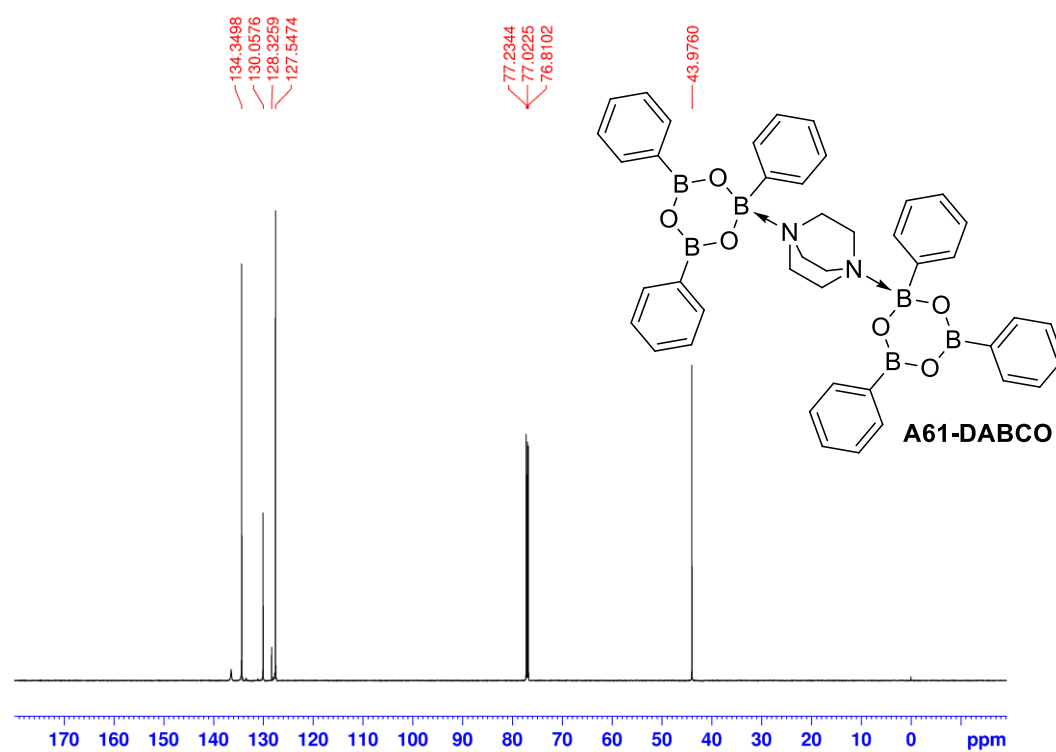
Slika D64. ^1H NMR spektar **A61-hmt** (NG, PBA:hmt (6:1)) u CDCl_3 (600 MHz).



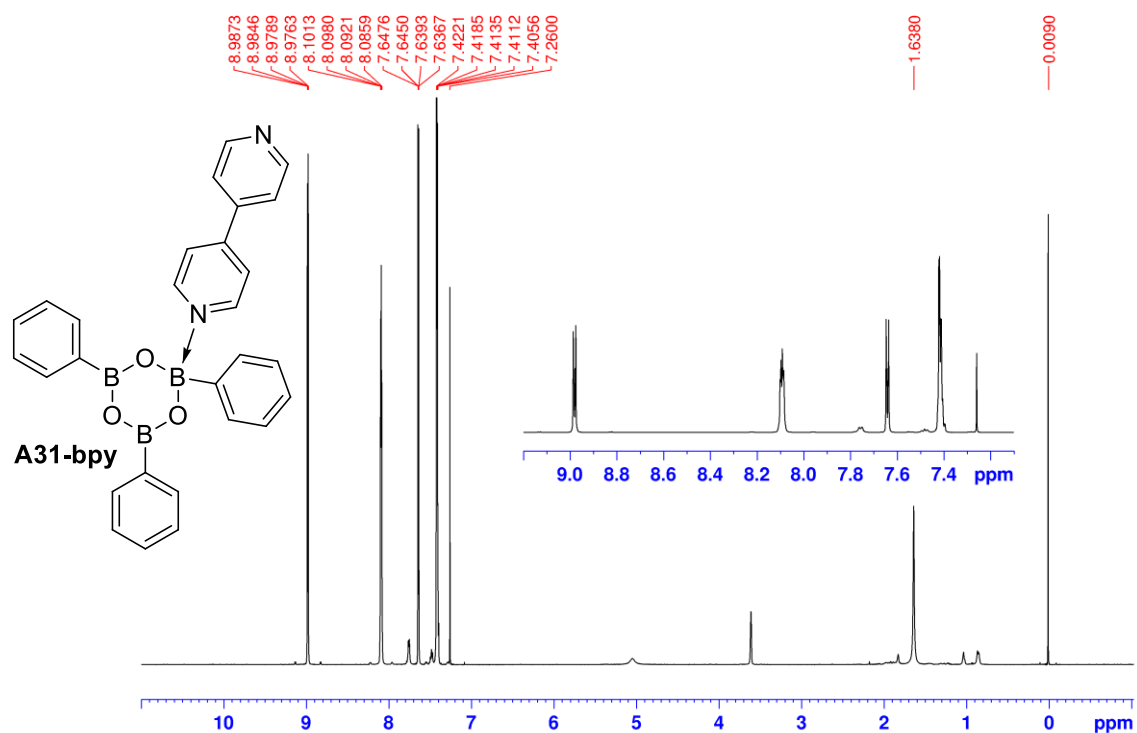
Slika D65. ^{13}C NMR spektar **A61-hmt** (NG, PBA:hmt (6:1)) u CDCl_3 (151 MHz).



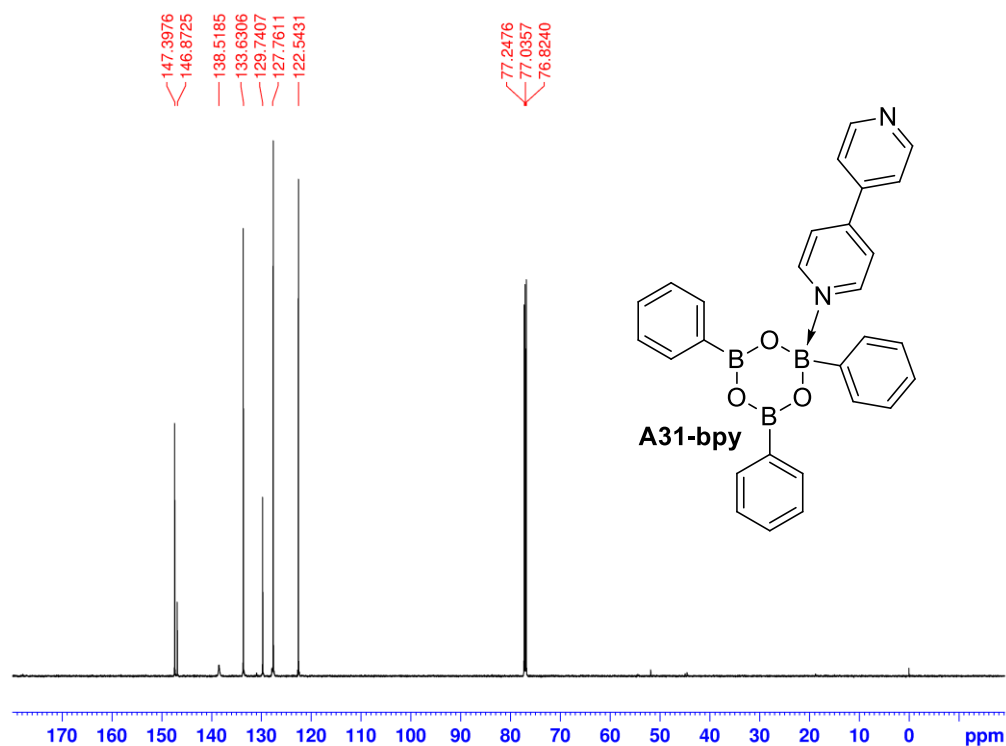
Slika D66. ¹H NMR spektar A61-DABCO (NG, PBA:DABCO (6:1)) u CDCl₃ (600 MHz).



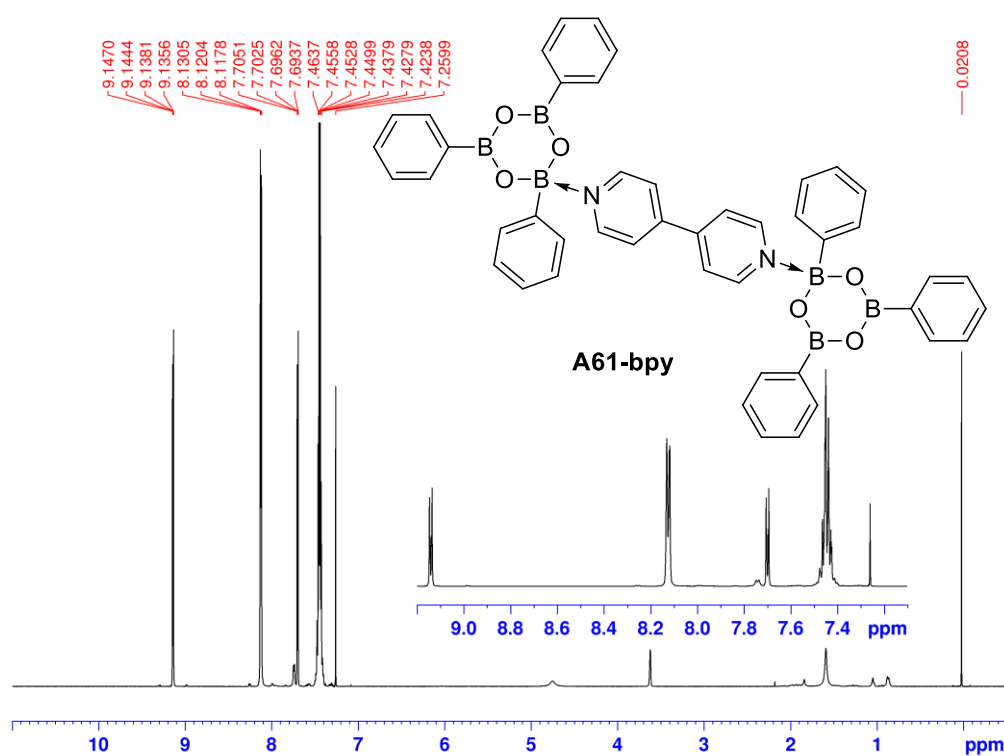
Slika D67. ¹³C NMR spektar A61-DABCO (NG, PBA:DABCO (6:1)) u CDCl₃ (151 MHz).



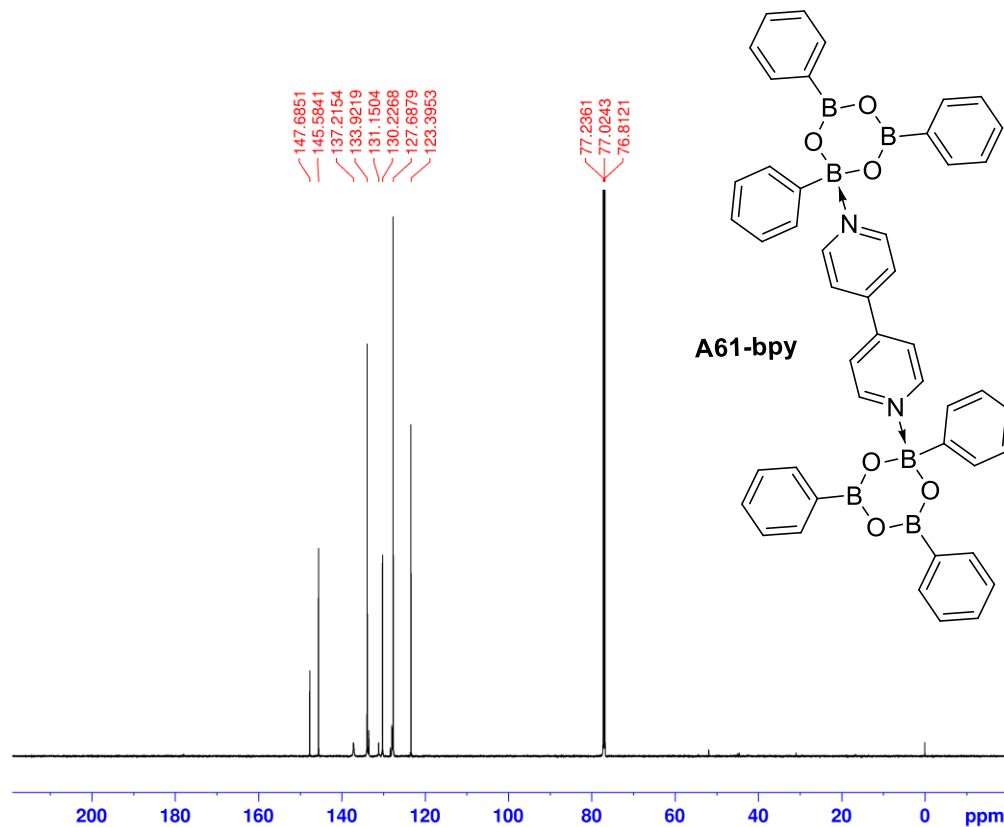
Slika D68. ¹H NMR spektar A31-bpy (NG, PBA:bpy (3:1)) u CDCl₃ (600 MHz).



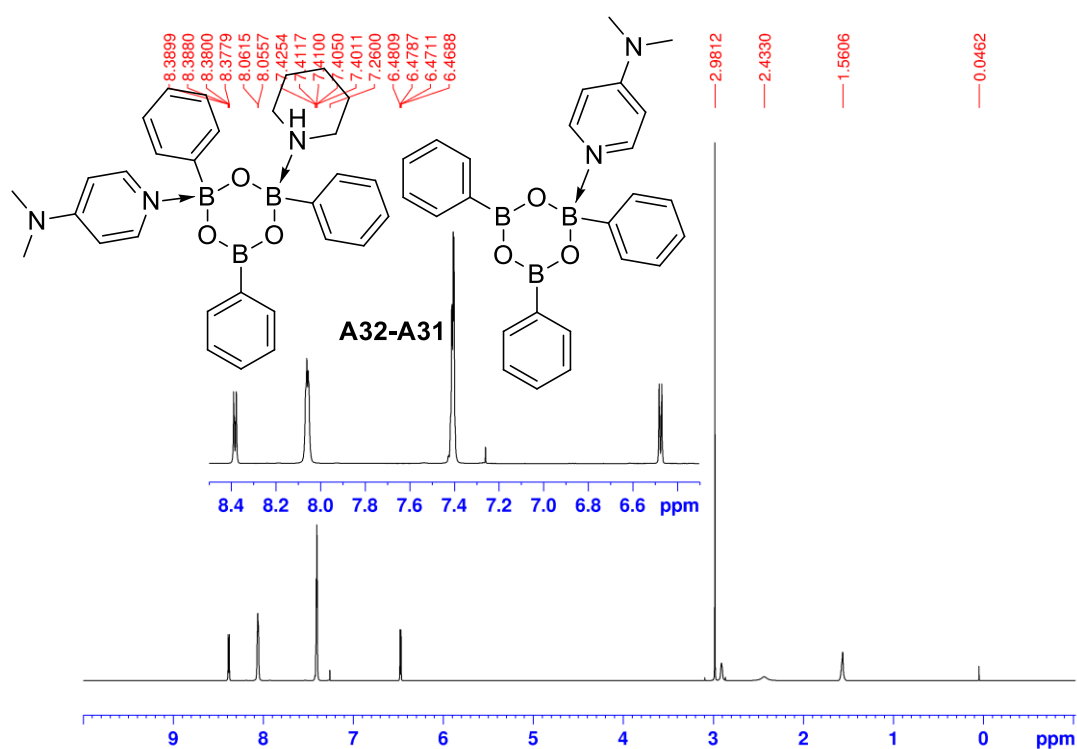
Slika D69. ¹³C NMR spektar A31-bpy (NG, PBA:bpy (3:1)) u CDCl₃ (151 MHz).



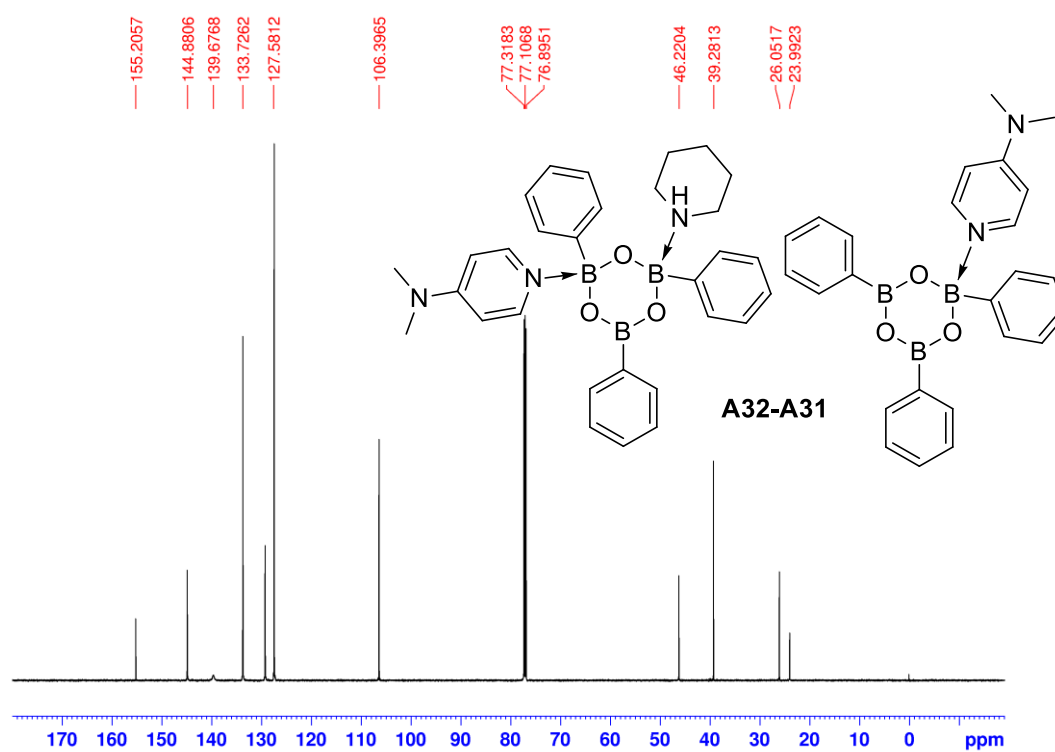
Slika D70. ^1H NMR spektar **A61-bpy** (LAG-aceton, PBA:bpy (6:1)) u CDCl_3 (600 MHz).



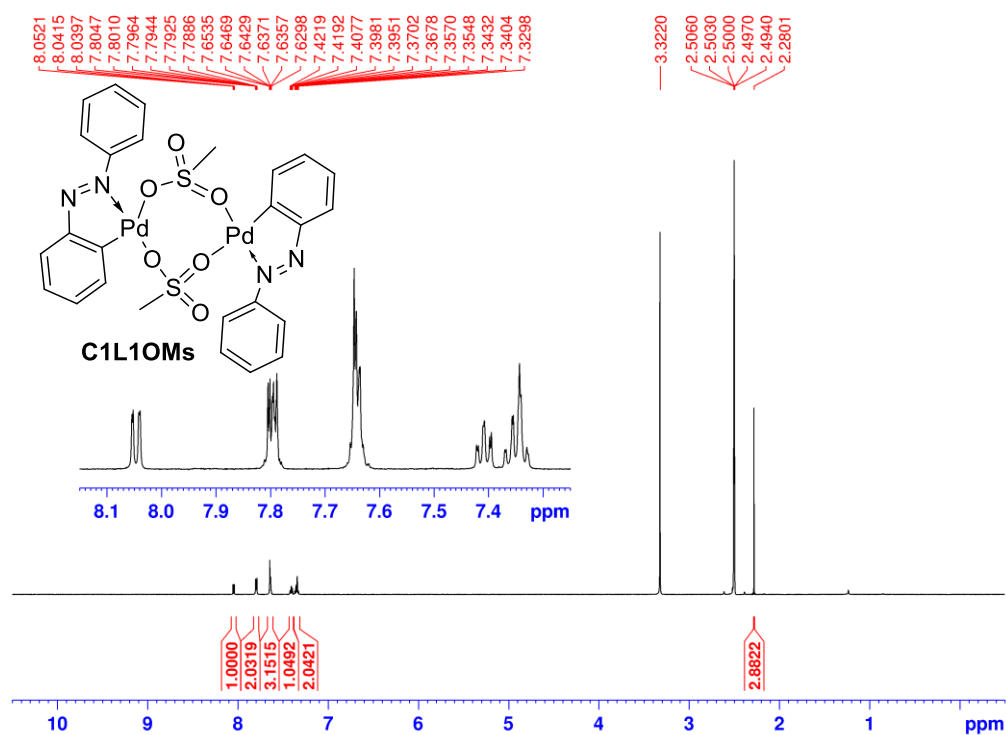
Slika D71. ^{13}C NMR spektar **A61-bpy** (LAG-aceton, PBA:bpy (6:1)) u CDCl_3 (151 MHz).



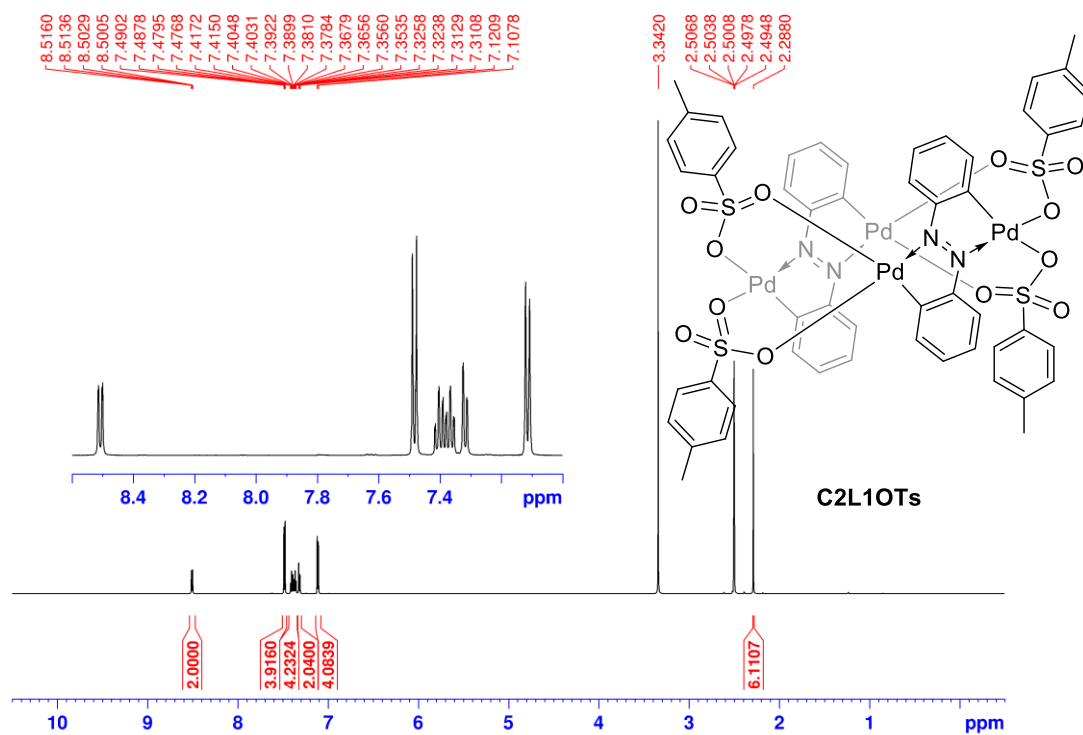
Slika D72. ^1H NMR spektar **A32-A31** (NG, PBA:pip:DMAP (6:1:2)) u CDCl_3 (600 MHz).



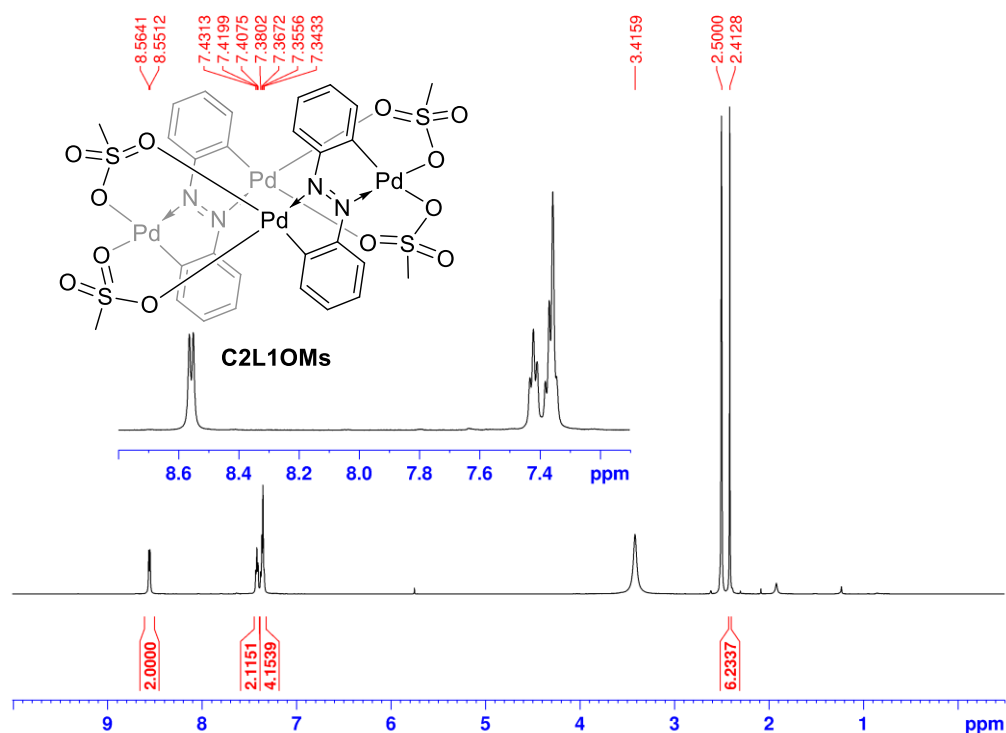
Slika D73. ^{13}C NMR spektar **A32-A31** (NG, PBA:pip:DMAP (6:1:2)) in CDCl_3 (151 MHz).



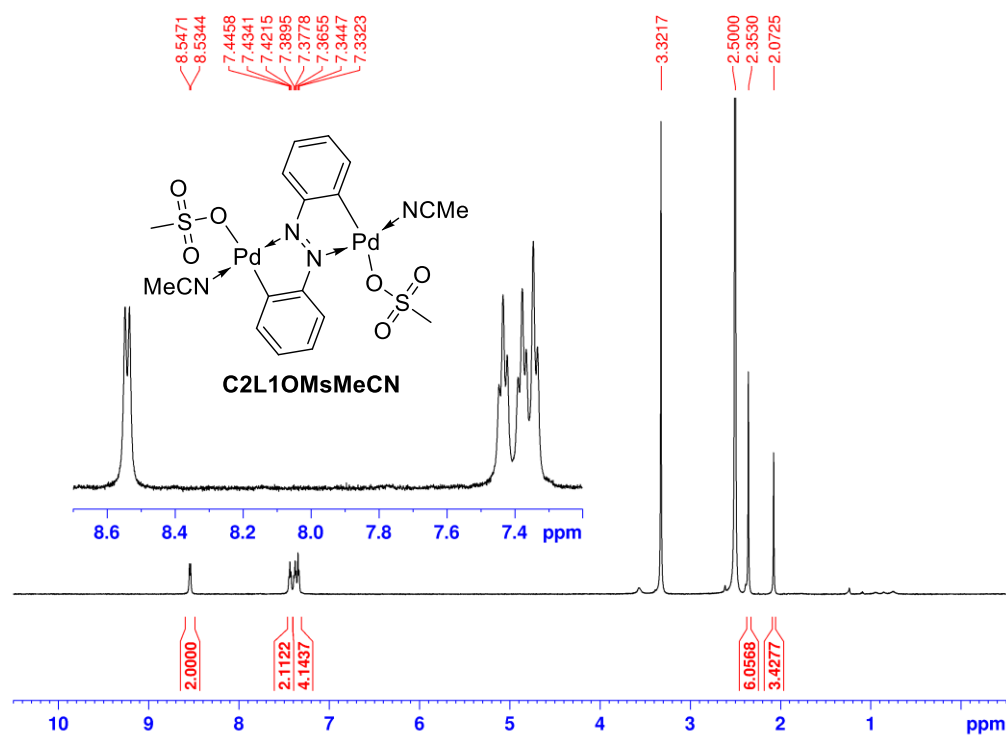
Slika D74. ¹H NMR spektar C1L1OMs u DMSO-*d*₆ (600 MHz).



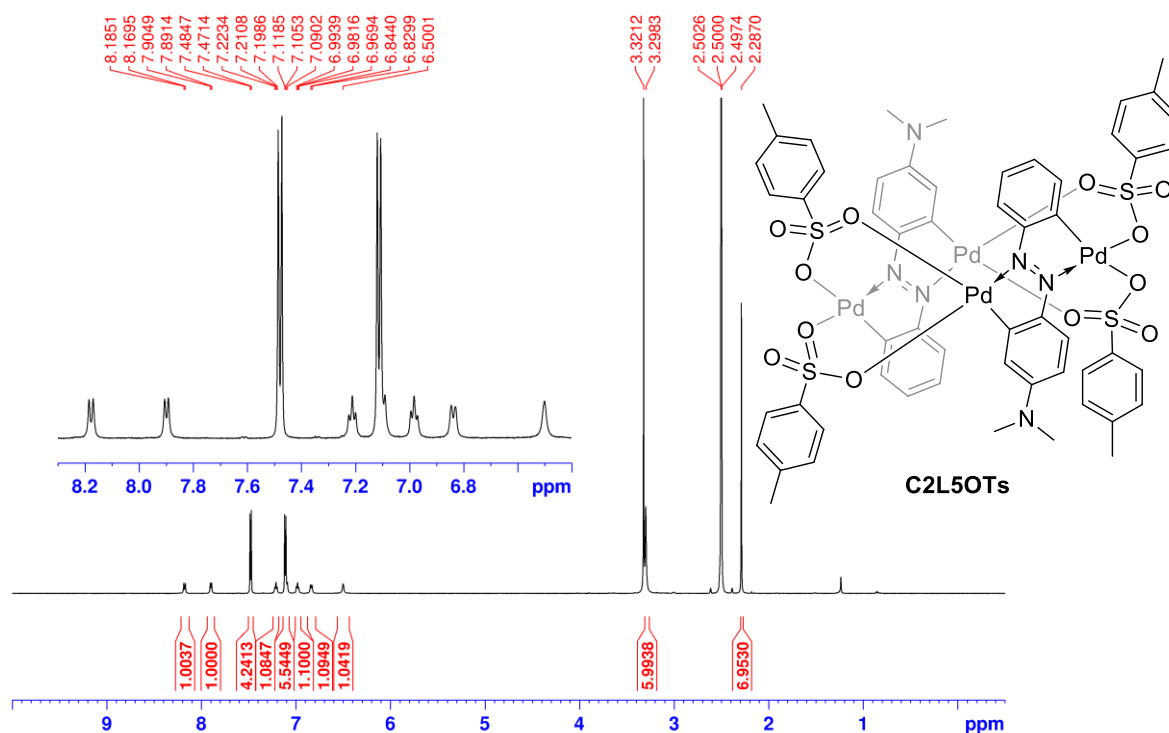
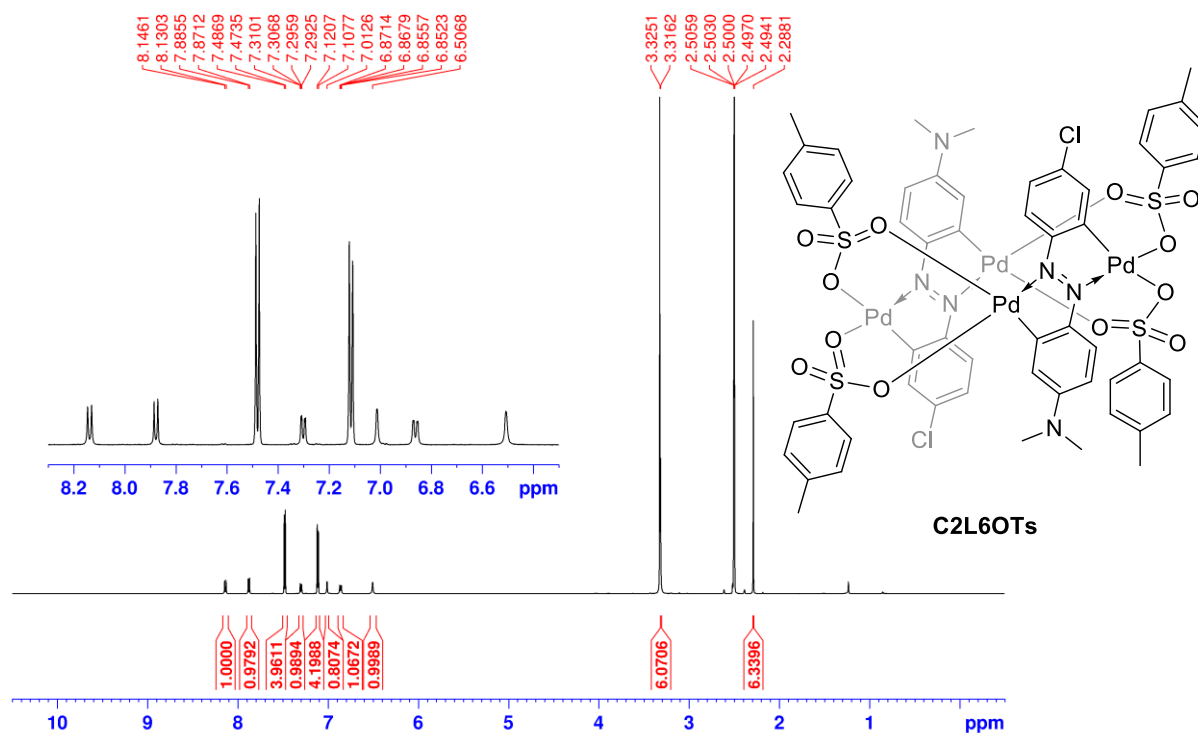
Slika D75. ¹H NMR spektar C2L1OTs u DMSO-*d*₆ (600 MHz).

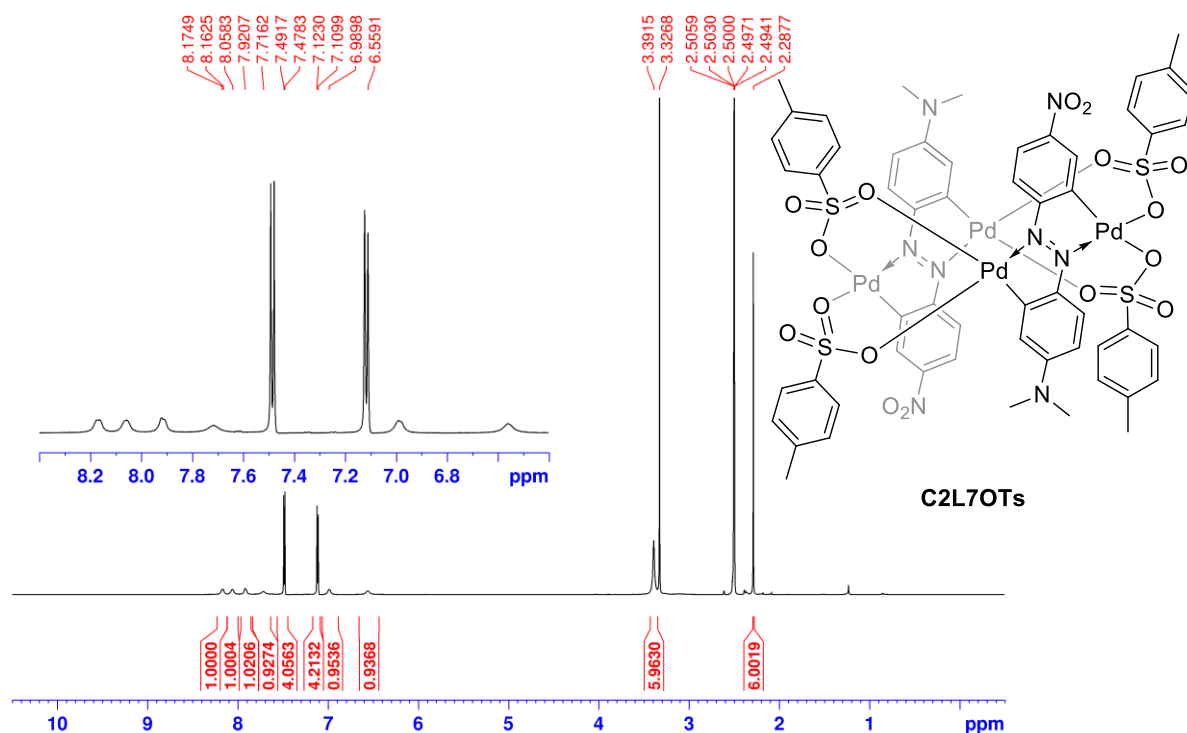
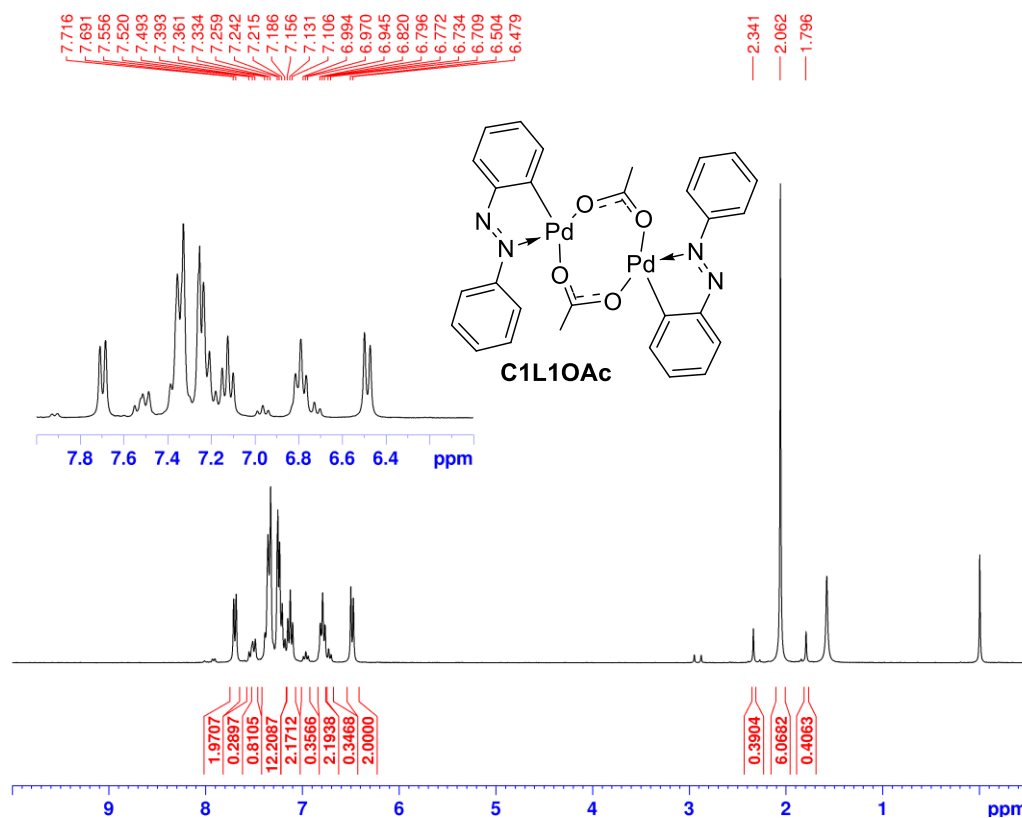


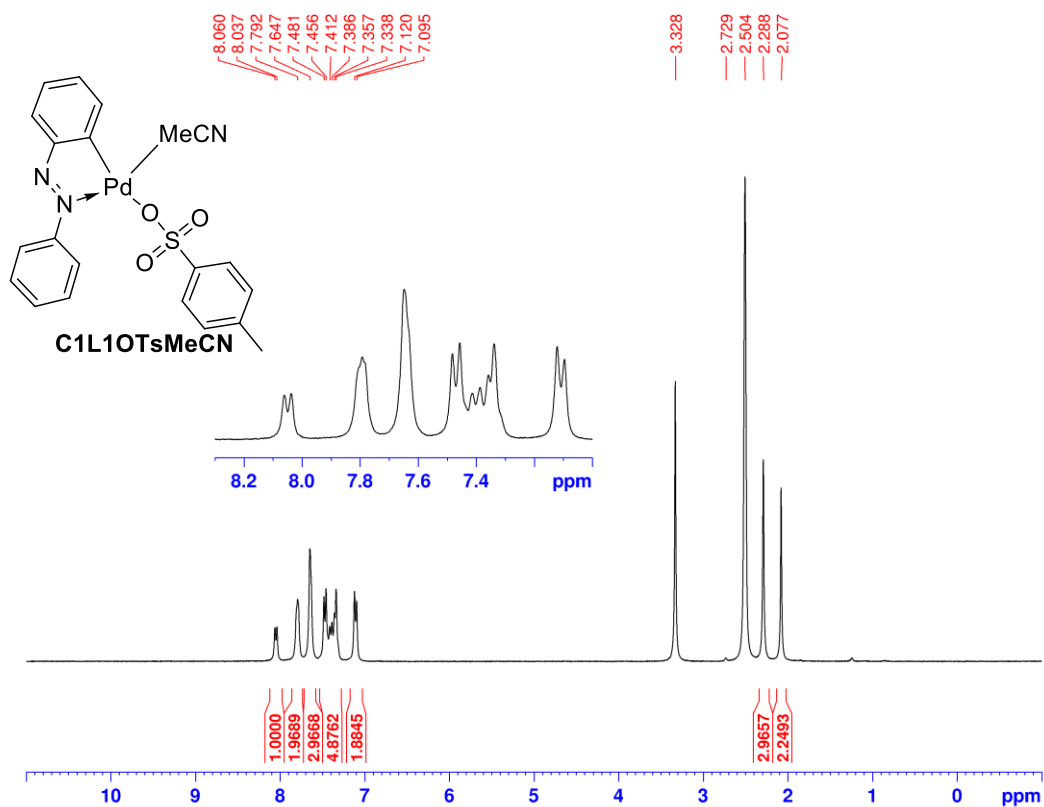
Slika D76. ¹H NMR spektar **C2L1OMs** u DMSO-*d*₆ (600 MHz).



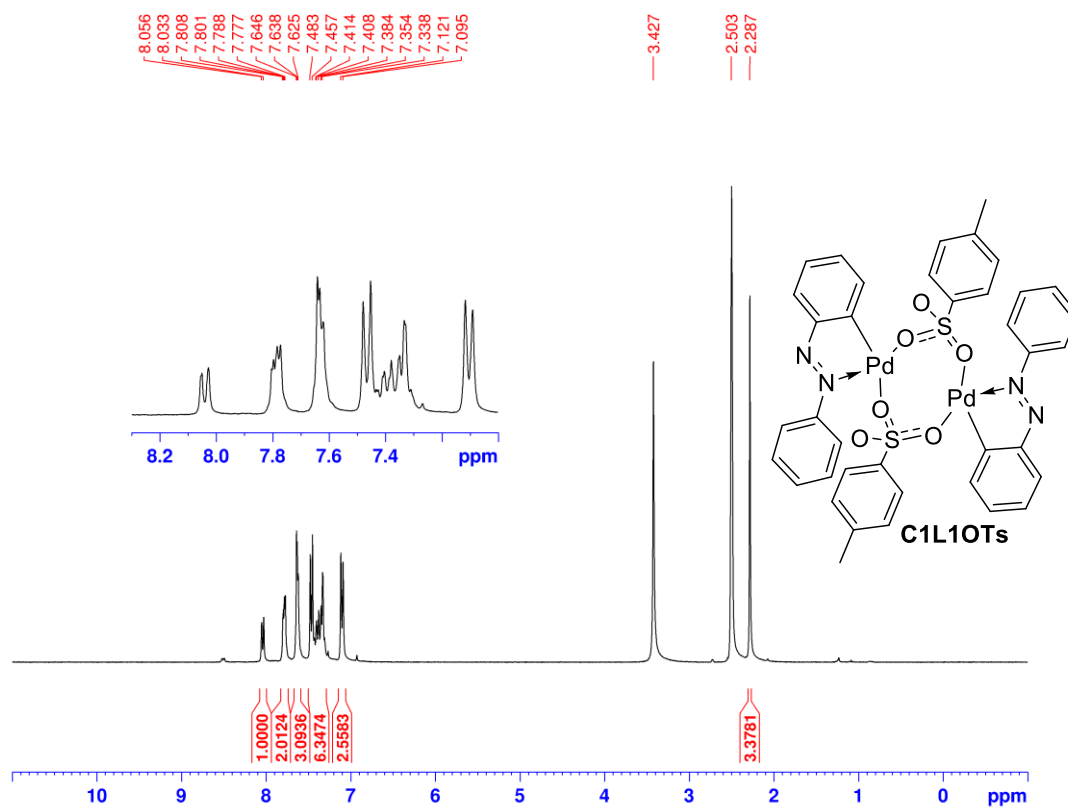
Slika D77. ¹H NMR spektar **C2L1OMsMeCN** u DMSO-*d*₆ (600 MHz).

Slika D78. ¹H NMR spektar C2L5OTs u DMSO-*d*₆ (600 MHz).Slika D79. ¹H NMR spektar C2L6OTs u DMSO-*d*₆ (600 MHz).

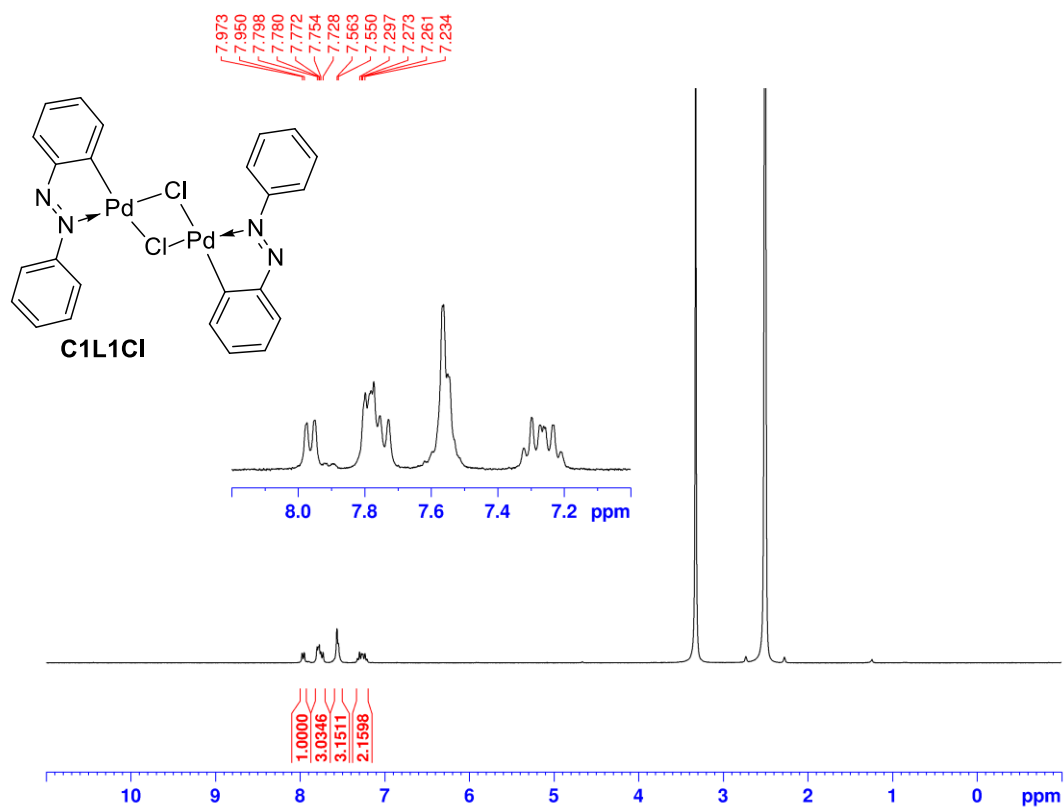
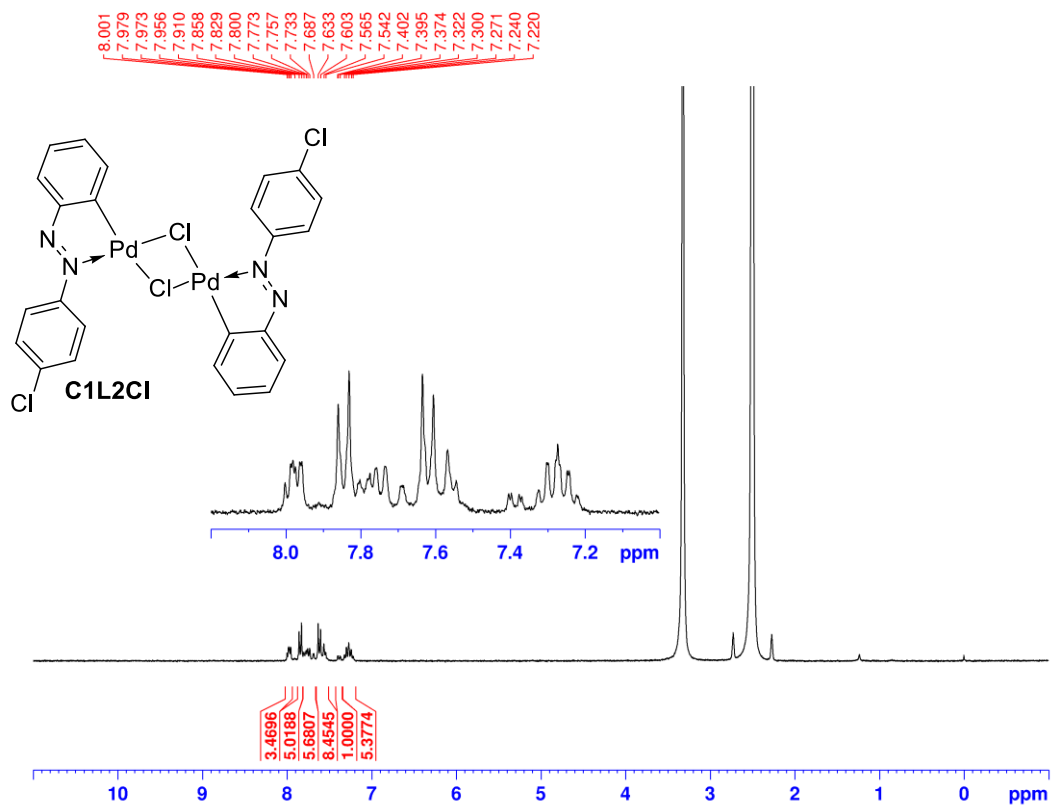
Slika D80. ¹H NMR spektar **C2L7OTs** u DMSO-*d*₆ (600 MHz).Slika D81. ¹H NMR spektar **C1L10Ac** u CDCl₃ (600 MHz).

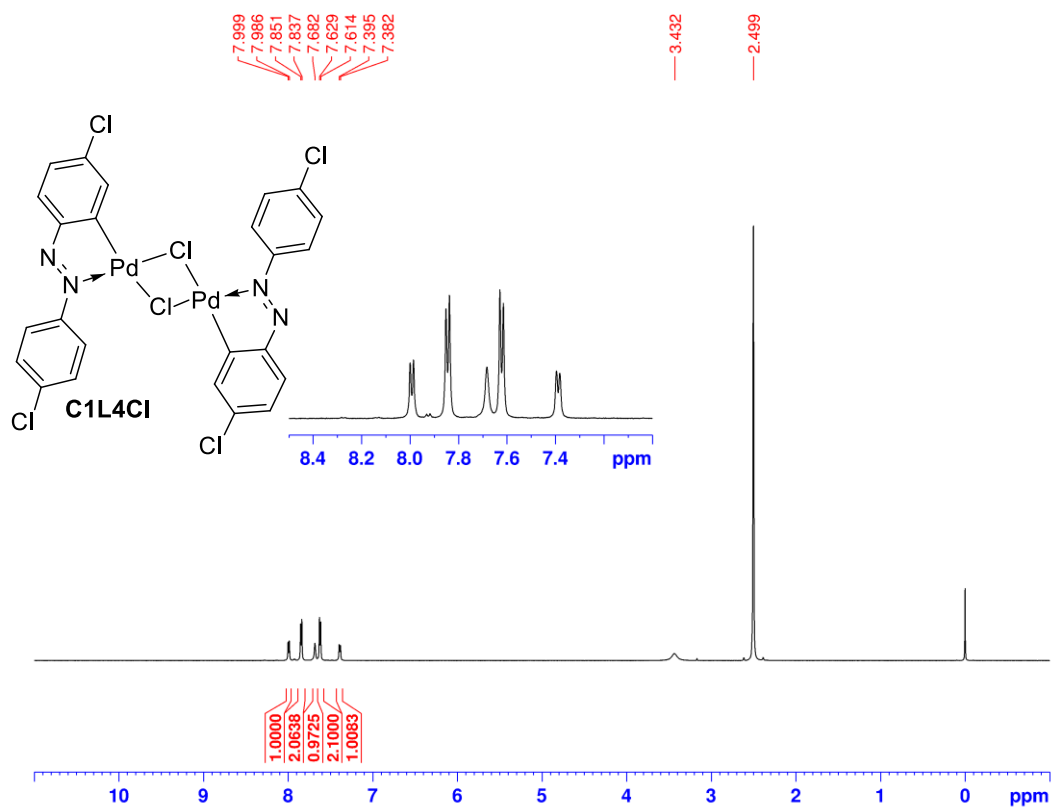
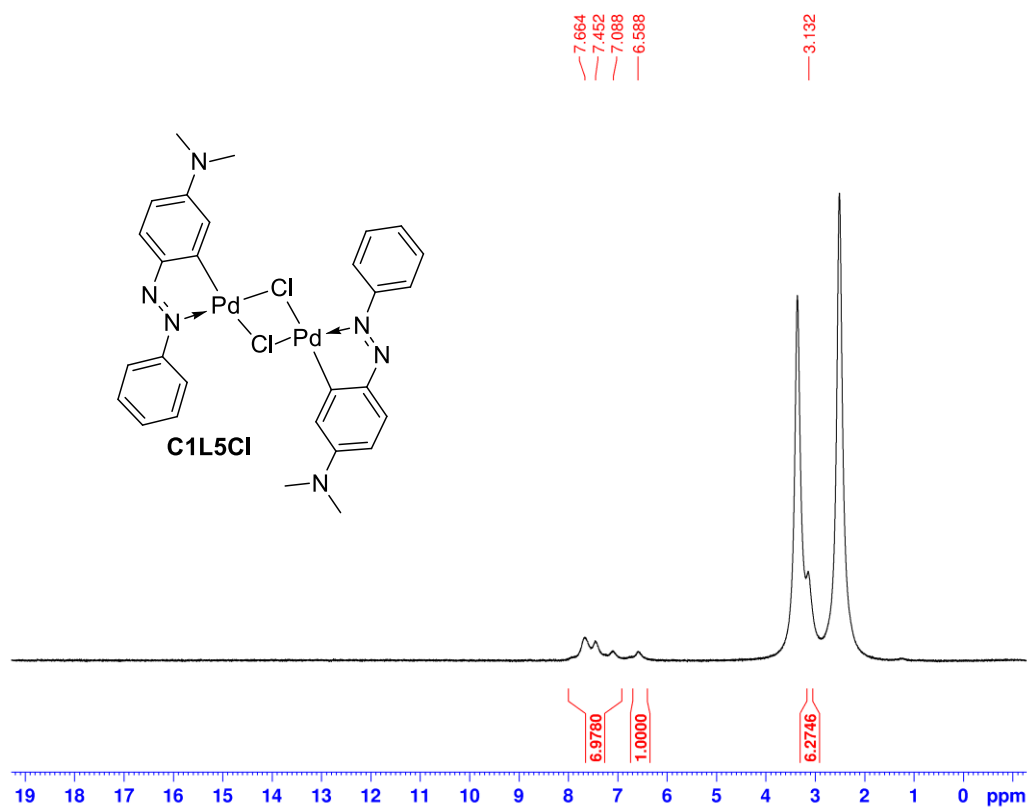


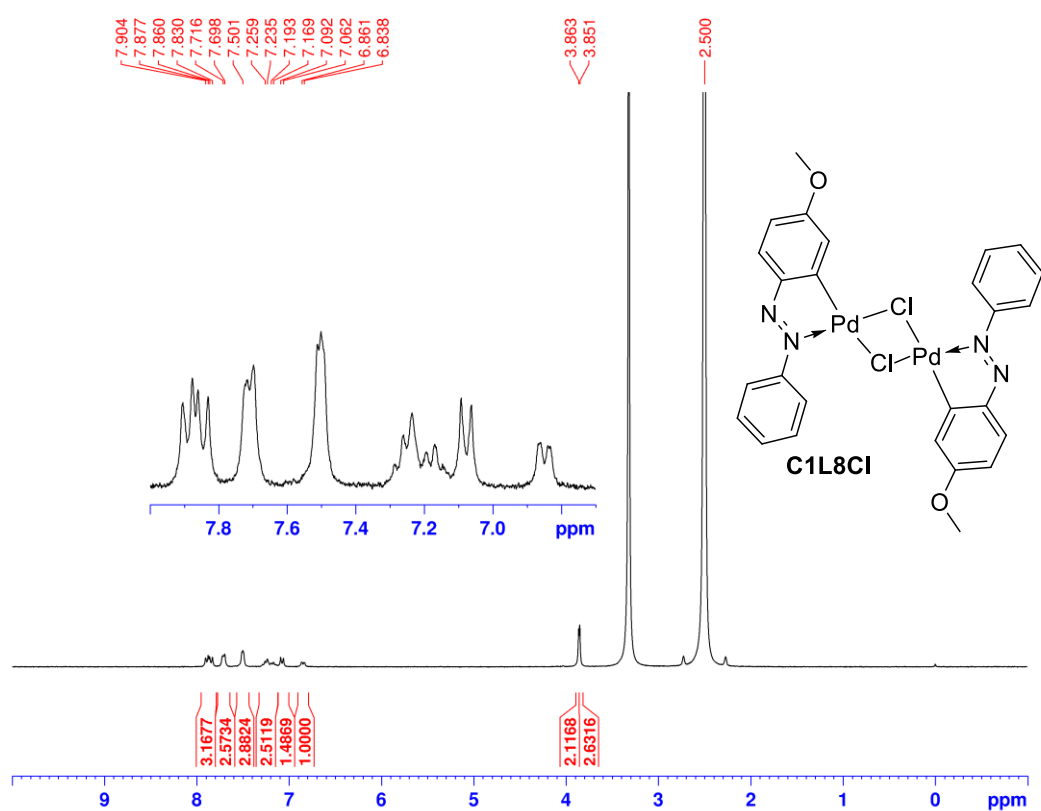
Slika D82. ¹H NMR spektar **C1L1OTsMeCN** u DMSO-*d*₆ (600 MHz).



Slika D83. ¹H NMR spektar **C1L1OTs** u DMSO-*d*₆ (600 MHz).

Slika D84. ¹H NMR spektar **C1L1Cl** u DMSO-*d*₆ (300 MHz).Slika D85. ¹H NMR spektar **C1L2Cl** u DMSO-*d*₆ (300 MHz).

Slika D86. ^1H NMR spektar **C1L4Cl** u $\text{DMSO-}d_6$ (600 MHz).Slika D87. ^1H NMR spektar **C1L5Cl** u $\text{DMSO-}d_6$ (300 MHz).



Slika D88. ^1H NMR spektar **C1L8Cl** u $\text{DMSO}-d_6$ (300 MHz).

§ 9. ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODACI

Ime i prezime: Mario Pajić
Datum i mjesto rođenja: 4. listopada 1995., Čakovec, Hrvatska
E-mail: Mario.Pajic@irb.hr

OBRAZOVANJE

2020-danas Sveučilišni doktorski studij Kemija, Prirodoslovno-matematički fakultet,
Sveučilište u Zagrebu
2018-2020 Sveučilišni diplomski studij Kemija, Prirodoslovno-matematički fakultet,
Sveučilište u Zagrebu
magistar kemije, mag. chem., mentor: prof. dr. sc. Marina Cindrić
2014-2018 Sveučilišni preddiplomski studij Kemija, Prirodoslovno-matematički fakultet,
Sveučilište u Zagrebu
sveučilišni prvostupnik kemije, univ. bacc. chem.

RADNO ISKUSTVO

2020-danas asistent, Institut Ruđer Bošković, Zavod za fizičku kemiju,
Laboratorij za sintezu i katalizu u čvrstom stanju

ZNANSTVENE AKTIVNOSTI

2020-2025 Doktorand na HRZZ projektu DOK-2020-01-7515 „Razvoj karijera mladih
istraživača - izobrazba novih doktora znanosti“.
Voditelj projekta: dr. sc. Marina Juribašić Kulcsár
2020-2024 Suradnik na HRZZ projektu IP-2019-04-9951 „Mehanokemijska aktivacija i
funkcionalizacija veze C–H potaknuta paladijem i usmjerena ligandom“.
Voditelj projekta: dr. sc. Manda Ćurić

NAGRADE

- 2023 Nagrada za najbolje postersko priopćenje, konferencija 28. hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera, Rovinj, Hrvatska
- 2023 Nagrada za najbolje postersko priopćenje, konferencija 7. simpozij studenata doktorskih studija Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Zagreb, Hrvatska

ZNANSTVENE PUBLIKACIJE

1. D. Kuzman, **M. Pajić**, L. Drempetić, J. Sarjanović, J. Pisk, T. Hrenar, M. Cindrić, V. Vrdoljak, Cobalt Complex-Directed Self-Assembly of a Polyoxometalate-Based Species: Influence of Synthetic Methods on the Structure and Properties of Hybrid Assemblies, *ACS Omega* **10** (2025) 16668–16682.
2. **M. Pajić**, D. Barišić, D. Babić, M. Ćurić, M. Juribašić Kulcsár, From *In Situ* Monitoring to Better Understanding of the Suzuki-Miyaura Cross Coupling in the Solid State, *Chem. Methods* (2024) e202400025.
3. **M. Pajić**, M. Juribašić Kulcsár, Solid-State Synthesis of B←N Adducts by the Amine-Facilitated Trimerization of the Phenylboronic Acid, *Chem. Eur. J.* **30** (2024) e202400190.
4. D. Barišić, **M. Pajić**, I. Halasz, D. Babić, M. Ćurić, Mechanochemical halogenation of unsymmetrically substituted azobenzenes, *Beilstein J. Org. Chem.* **18** (2022) 680–687.

PRIOPĆENJA NA ZNANSTVENIM KONFERENCIJAMA

1. **M. Pajić**, M. Juribašić Kulcsár, Insights into solid-state synthesis of boroxine B←N adducts, 8th Faculty of Science PhD Student Symposium, Zagreb, Hrvatska, 2024. (usmeno priopćenje).
2. **M. Pajić**, D. Barišić, D. Babić, M. Ćurić, M. Juribašić Kulcsár, Synthesis and catalytic properties of cyclopalladated azobenzenes under mechanochemical conditions, XXV European Conference on Organometallic Chemistry, Madrid, Španjolska, 2023. (postersko priopćenje)
3. **M. Pajić**, M. Ćurić, M. Juribašić Kulcsár, Effects of acidic additives and azobenzene substituents on solid-state cyclopalladation, Solid-State Science & Research, Zagreb, Hrvatska, 2023. (postersko priopćenje)

4. **M. Pajić**, M. Ćurić, M. Juribašić Kulcsár, Dicyclopalladated azobenzenes – preparation and catalysis under mechanochemical conditions, 7th Faculty of Science PhD Student Symposium, Zagreb, Hrvatska, 2023. (postersko priopćenje)
5. **M. Pajić**, M. Ćurić, M. Juribašić Kulcsár, Solid-state synthesis and catalytic potential of dicyclopalladated azobenzenes, 28th Croatian Meeting of Chemists and Chemical Engineers, Rovinj, Hrvatska, 2023. (postersko priopćenje)
6. D. Barišić, **M. Pajić**, I. Halasz, D. Babić, M. Ćurić, Mechanochemical catalyst- and additive-free halogenation and imidation of azobenzenes with strong electron-donating substituents, 10th International Conference on Mechanochemistry and Mechanical Alloying, Cagliari, Italija, 2022. (postersko priopćenje)
7. **M. Pajić**, D. Barišić, D. Babić, M. Juribašić Kulcsár, M. Ćurić, Suzuki-Miyaura coupling catalyzed by various Pd(II) catalysts under mechanochemical conditions, 10th International Conference on Mechanochemistry and Mechanical Alloying, Cagliari, Italija, 2022. (postersko priopćenje)
8. **M. Pajić**, D. Barišić, D. Babić, M. Juribašić Kulcsár, M. Ćurić, Dimeric chloride azobenzene palladacycles as catalysts for solid-state Suzuki-Miyaura reaction, 6th Faculty of Science PhD student symposium, Zagreb, Hrvatska, 2022. (postersko priopćenje)
9. A. Bjelopetrović, S. Lukin, D. Barišić, **M. Pajić**, M. Ćurić, Mechanistic insight into solid-state C–H bond activation in azobenzene by palladium(II) chloride, 27th Croatian Meeting of Chemists and Chemical Engineers, Veli Lošinj, Hrvatska, 2021. (postersko priopćenje)
10. **M. Pajić**, D. Barišić, A. Bjelopetrović, M. Juribašić Kulcsár, M. Ćurić, Solid-state Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions catalyzed by dimeric monopalladated azobenzenes, 27th Croatian Meeting of Chemists and Chemical Engineers, Veli Lošinj, Hrvatska, 2021. (postersko priopćenje)