

UNIWERSYTET ŚLĄSKI
INSTYTUT CHEMII

HANNA IGNASIAK

**SYNTEZA POCHODNYCH PIRYDYNY
W REAKCJACH SPRZĘGANIA
KATALIZOWANYCH KOMPLEKSAMI PALLADU**

Praca doktorska
wykonana pod kierunkiem
prof. UŚ, dr hab. inż. STANISŁAWA KROMPCA

Katowice 2010

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW	4
1. WPROWADZENIE I CEL PRACY	5
2. PRZEGLĄD LITERATUROWY	7
2.1. Zastosowanie 2,2'-bipirydyny i 2,2':6',2''-terpirydyny oraz ich pochodnych.....	7
2.2. Metody syntezy układu bipirydynowego i terpirydynowego.....	11
2.2.1. Wstęp	11
2.2.2. Sprzęganie Kumady	14
2.2.3. Katalizowane związkami niklu homosprzęganie halogenków pirydylowych z użyciem cynku jako czynnika redukującego Ni(II).....	15
2.2.4. Sprzęganie Negishiego.....	16
2.2.5. Sprzęganie Stillego	21
2.2.5.1. Reagenty w reakcji Stillego.....	23
2.2.5.2. Układy katalityczne stosowane w reakcji Stillego	28
2.2.5.3. Dodatki stosowane w reakcji Stillego	32
2.2.5.4. Rozpuszczalniki stosowane w reakcji Stillego.....	35
2.2.5.5. Niekorzystne procesy zachodzące w środowisku reakcji.....	36
2.2.5.6. Wydzielanie produktów.....	41
2.2.5.7. Mechanizm reakcji Stillego	43
2.2.6. Sprzęganie Suzukiego	49
2.2.7. Sprzęganie Hiyamy	52
2.2.8. Inne metody	53
2.3. Otrzymywanie 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydyny i 5,5''-dibromo-2,2':6',2''-terpirydyny...55	
2.4. Pochodne 2-fenylpirydyny – synteza i właściwości.....	59
2.4.1. Wstęp	59
2.4.2. Otrzymywanie halogeno-2-fenylpirydyn.....	60
3. CZĘŚĆ BADAWCZA	67
3.1. Wstęp.....	67
3.2. Synteza 5-bromo-2-tributylostannylopirydyny	68
3.3. 5,5''-Dibromo-2,2':6',2''-terpirydyna.....	69
3.3.1. Poszukiwania nowych układów katalitycznych do reakcji sprzęgania Stillego 5- bromo-2-tributylostannylopirydyny z 2,6-dijodopirydyną.....	71
3.3.2. Struktura stannyłowej pochodnej i dihalogenopirydyny a wynik reakcji sprzęgania	79
3.3.3. Układy katalityczne: możliwość recyklingu	80
3.3.4. Rola rozpuszczalnika	82
3.3.5. Stosunek Pd : ligand.....	85
3.3.6. Stężenie katalizatora	88
3.3.7. Reakcje uboczne – homosprzęganie	89

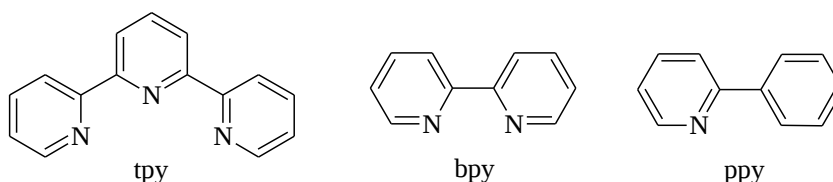
3.3.8. Synteza 5,5''-dibromo-2,2':6',2''-terpirydyny, wydzielanie i oczyszczanie produktu	91
3.4. 5,5'-Dibromo-2,2'-bipirydyna	93
3.4.1. Badania nad sprzęganiem 5-bromo-2-jodopirydyny z 5-bromo-2-tributylostan-nylopirydyną.....	94
3.4.2. Homosprzęganie 5-bromo-2-jodopirydyny z użyciem heksabutylodistannanu	99
3.4.3. Próby syntezy 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydyny w reakcji sprzęgania Kumady	100
3.5. 5-Bromo-2-fenylopirydyna	101
3.5.1. Poszukiwania efektywnych układów katalitycznych dla reakcji sprzęgania jodobenzenu z 5-bromo-2-tributylostan-nylopirydyną.....	102
3.5.2. Dobór warunków reakcji.....	105
3.5.3. Wpływ stężenia katalizatora i stosunku Pd : P(OPh) ₃ na wynik reakcji.....	106
3.5.4. Otrzymywanie czystej 5-bromo-2-fenylopirydyny w reakcji sprzęgania Stillego ..	108
3.6. Powstawanie rzeczywistego katalizatora w środowisku reakcji sprzęgania	109
4. CZĘŚĆ EKSPERYMETNALNA.....	114
4.1. Uwagi ogólne	114
4.2. Metodyka prowadzenia badań nad reakcją sprzęgania Stillego	115
4.2.1. Badania nad syntezą 5,5''-dibromo-2,2':6',2''-terpirydyny	115
4.2.2. Badania nad syntezą 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydyny	116
4.2.3. Badania nad syntezą 5-bromo-2-fenylopirydyny.....	116
4.3. Przepisy preparatywne	117
4.3.1. 5-Bromo-2-tributylostan-nylopirydyna 4b	117
4.3.2. 5,5''-Dibromo-2,2':6',2''-terpirydyna 1	118
4.3.3. 5,5'-Dibromo-2,2'-bipirydyna 2	119
4.3.4. 5-Bromo-2-fenylopirydyna 3	120
4.3.5. Fosforyn tris(3,4-dichlorofenyłu)	121
5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	122
LITERATURA.....	127

WYKAZ SKRÓTÓW

Ac	- acetyl
acac	- 2,4-pentanodionian (acetyloacetonian)
AIBN	- 2,2'-azobis(izobutyronitryl)
Ar	- aryl
BINAP	- 2,2'-bis(difenylofosfino)-1,1'-binaftyl
Bn	- benzyl
Boc	- <i>tert</i> -butoksykarbonyl
bpy	- 2,2'-bipirydyna
Bu	- butyl
β -dik	- β -diketonian
COD	- 1,5-cyklooktadien
Cy	- cykloheksyl
dba	- dibenzylidenoaceton (1,5-difenylo-1,4-pentadien-3-on)
DIOP	- (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-(+)- <i>O</i> -izopropylideno-2,3-dihydroksy-1,4-bis(difenylofosfino)butan
DMAE	- grupa 2-(dimetyloamino)etoksylova (Me ₂ N(CH ₂) ₂ O-)
DME	- 1,2-dimetoksyetan
DMF	- <i>N,N</i> -dimetyloformamid
DMSO	- sulfotlenek dimetylowy
dppb	- 1,4-bis(difenylofosfino)butan
dppe	- 1,2-bis(difenylofosfino)etan
dppf	- 1,1'-bis(difenylofosfino)ferrocen
dppp	- 1,3-bis(difenylofosfino)propan
EDTA	- kwas etylenodiaminotetraoctowy
<i>ee</i>	- nadmiar enancjomeryczny
<i>eq</i>	- ekwiwalent
Et	- etyl
hfacac	- heksafluoroacetyloacetonian
HMPA	- heksametylotriamid kwasu fosforowego
kat.	- katalizator
L	- ligand obojętny, dwuelektronowy (np. PPh ₃)
Me	- metyl
Mes	- mezytyl (2,4,6-trimetylofenyl)
Ms	- mesyl (metanosulfonyl)
MW	- promieniowanie mikrofalowe
NBS	- <i>N</i> -bromosukcynoimid (<i>N</i> -bromoimid kwasu bursztynowego)
NMP	- <i>N</i> -metylopirolidon
OTf	- triflat (trifluorometanosulfonian)
[Pd]	- kompleks palladu
Ph	- fenyl
ppy	- 2-fenylopirydyna
Pr	- propyl
rfx	- ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną
r.t.	- temperatura pokojowa
<i>t</i>	- temperatura
TBAF	- fluorek tetrabutyloamoniowy
tfacac	- trifluoroacetyloacetonian
THF	- tetrahydrofuran
Tol	- tolil
tpy	- 2,2':6',2''-terpirydyna
Ts	- tosyl (<i>p</i> -toluenosulfonyl)
t.t.	- temperatura topnienia
τ	- czas trwania reakcji
W	- wydajność

1. WPROWADZENIE I CEL PRACY

2,2'-Bipirydyna (bpy) i 2,2':6',2''-terpirydyna (tpy), jako uniwersalne, chelatujące *N*-donory, tworzą kompleksy z większością metali przejściowych. Ciekawe właściwości fotofizyczne i elektrochemiczne kompleksów bpy i tpy są głównym powodem szerokiego zastosowania tych związków. Bardzo interesującymi, szczególnie intensywnie badanymi w ostatnich latach są również cyklometalowane kompleksy metali (głównie irydu) z 2-fenylopirydyną (ppy); zwłaszcza ze względu na ich właściwości luminescencyjne. Kompleksy o takich właściwościach są coraz częściej wykorzystywane w nowoczesnych technologiach elektronowych, m.in. w ogniwach słonecznych czy też w organicznych diodach elektroluminescencyjnych (OLED).



Bardziej interesujące od samych 2,2'-bipirydyny i 2,2':6',2''-terpirydyny czy też 2-fenylopirydyny są ich pochodne, gdyż elektronodonorowe lub elektronoakceptorowe grupy funkcyjne modyfikują właściwości ich kompleksów. Podstawniki mogą mieć też inne zadania, np. podstawniki bitienylowe umożliwiają polimeryzację i uzyskanie skoniugowanego polimeru (metalopolimeru) zawierającego w swojej strukturze fragmenty pirydynowe i tienylowe. Substratami (prekursorami) do otrzymywania różnorodnych pochodnych bpy, tpy i ppy bardzo często są pochodne bromowe, m.in. związki syntezowane w ramach niniejszej pracy, czyli 5,5''-dibromo-2,2':6',2''-terpirydyna, 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydyna i 5-bromo-2-fenylopirydyna.

Głównym celem niniejszej pracy jest opracowanie nowych, efektywnych, selektywnych i wygodnych w praktycznych zastosowaniach układów katalitycznych do syntezy wybranych pochodnych pirydyny *via* sprzęganie odpowiednio funkcjonalizowanych pirydyn, katalizowane kompleksami palladu. Podstawową metodą stosowaną przeze mnie w syntezie była reakcja Stillego.

Przyjęto, iż układów katalitycznych dla badanych reakcji należy poszukiwać wśród układów generowanych *in situ* – z trwałego, łatwo dostępnego prekursora (kompleksu palladu) oraz ligandów zewnętrznych (głównie fosfinowych).

Wobec powyższego, zakres pracy obejmował:

- opracowanie układu katalitycznego i warunków reakcji sprzęgania 5-bromo-2-tributylostannylopirydyny z 2,6-dijodopirydyną, prowadzącej do uzyskania 5,5''-dibromo-2,2':6',2''-terpirydyny, a w szczególności:
 - zbadanie wpływu struktury prekursora (kompleksu palladu) na właściwości katalityczne otrzymanych *in situ*, w reakcji z ligandem zewnętrznym, aktywnych form;
 - określenie wpływu donorowo-akceptorowych właściwości ligandów zewnętrznych na aktywność i trwałość otrzymanych układów katalitycznych;
 - zbadanie możliwości zastosowania innych substratów (tzn. 5-bromo-2-trimetylostannylopirydyny oraz innych 2,6-dihalogenopirydyn) w badanej reakcji;
 - określenie wpływu warunków reakcji (temperatury, rozpuszczalnika, stężenia) na wynik reakcji;
- zbadanie, na ile wyniki badań uzyskane dla syntezy pochodnej 2,2':6',2''-terpirydyny mogą być wykorzystane do syntezy bromowej pochodnej 2,2'-bipirydyny i bromowej pochodnej 2-fenylopirydyny; opracowanie układu katalitycznego do syntezy 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydyny i 5-bromo-2-fenylopirydyny;
- opracowanie metodyki wydzielania i oczyszczania otrzymanych produktów, tj. 5,5''-dibromo-2,2':6',2''-terpirydyny, 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydyny i 5-bromo-2-fenylopirydyny;
- otrzymanie kilkugramowych próbek czystych produktów sprzęgania (ligandów) – 5,5''-dibromo-2,2':6',2''-terpirydyny, 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydyny i 5-bromo-2-fenylopirydyny.

Wszystkie otrzymane ligandy, tzn. 5,5''-dibromo-2,2':6',2''-terpirydyna, 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydyna i 5-bromo-2-fenylopirydyna mogą być następnie łatwo dalej funkcjonalizowane. Dalsza funkcjonalizacja jest przedmiotem odrębnych prac doktorskich. Atomy bromu podstawiane są mianowicie ugrupowaniem 2,2'-bitiofen-5-ylowym, a otrzymane w ten sposób pochodne tiofenu wykorzystywane są do otrzymywania polimerów przewodzących (politiofenów) lub kompleksów luminescencyjnych.

Badania realizowane w ramach niniejszej pracy są fragmentem grantu (Nr 3 T09A 147 29) pt.: „Izomeryzacja układów allilowych: nowe reakcje, nowe układy katalityczne, nowe zastosowania”, realizowanego w latach 2005-2008 przez Zakład Chemii Nieorganicznej i Koordynacyjnej. Jeden z wątków badawczych tego projektu był poświęcony metalopolimerom należącym do politiofenów, zawierających w swojej strukturze fragmenty pirydynowe.

2. PRZEGLĄD LITERATUROWY

2.1. Zastosowanie 2,2'-bipirydyny i 2,2':6',2''-terpirydyny oraz ich pochodnych

Zastosowania pochodnych 2,2'-bipirydyny i 2,2':6',2''-terpirydyny wiążą się głównie z interesującymi właściwościami ich kompleksów z metalami przejściowymi. Kompleksy takie charakteryzują się przejściami elektronowymi typu metal→ligand (MLCT, *metal-to-ligand charge transfer*) w zakresie światła widzialnego i wykazują dosyć intensywną foto- i elektroluminescencję. Posiadają również zdolność odwracalnego utleniania i redukcji. Dzięki swoim właściwościom mogą być wykorzystane m.in. w różnych materiałach i elementach luminescencyjnych oraz w procesach pochłaniania światła i przetwarzania jego energii w inne jej postaci.

Najwcześniejsze praktyczne znaczenie pochodnych bipirydyny i terpirydyny wiąże się z kolorymetrycznym oznaczaniem jonów metali przejściowych; związki te były stosowane np. do oznaczania dwuwartościowego żelaza w osoczu i surowicy krwi¹⁻³. W dalszym ciągu bada się możliwość używania tych związków w kolorymetrii. Na przykład kompleks *N,N,N*-4,4''-di-(4-metylofenylo)-2,2':6',2''-terpirydyna-*N,N,N*-tris(izotiocyaniano)ruten(III) może być zastosowany jako czujnik kolorymetryczny jonu Hg^{2+} ⁴. Pod względem zastosowania jako czujniki kolorymetryczne oraz luminescencyjne czujniki pH zostały również przebadane terpirydynowe kompleksy platyny^{5,6}.

Polimery skoniugowane, zawierające w swojej strukturze kompleksy terpirydynowe i bipirydynowe wykazują interesujące właściwości foto- i elektroluminescencyjne, dzięki czemu mogą znaleźć zastosowanie np. w optoelektronice i elektronice molekularnej⁷. Ogólnie, badania nad polimerami skoniugowanymi są jedną z intensywniej rozwijających się dziedzin badań, ze względu na ich rosnące zastosowanie w nowoczesnych technologiach, m.in. jako materiały do konstrukcji organicznych diod elektroluminescencyjnych (OLED, *organic light-emitting diode*)⁸, czy czujniki⁹. Szczególnie interesujące są polimery zawierające w swojej strukturze skoordynowany metal, który modyfikuje właściwości takiego polimeru¹⁰, a fragmenty bi- lub terpirydynowe umożliwiają taką koordynację. Istnieją różne typy polimerów w zależności od budowy^{11,12}. Atom metalu może mianowicie znajdować się w bocznym łańcuchu polimeru, nie oddziałując bezpośrednio z układem skoniugowanym,

może być bezpośrednio związany z głównym łańcuchem (wtedy bipirydyna znajduje się na drodze przewodzenia), metal może również znajdować się w głównym łańcuchu, wtedy polimeryzacja może zachodzić podczas koordynacji atomów metalu przez cząsteczki liganda. Wszystkie z tych typów polimerów są szeroko badane pod względem ich potencjalnych zastosowań w elektronice^{7,8,10,11,13,14}. Polimery zawierające elementy bipirydynowe i terpirydynowe w łańcuchu głównym często otrzymuje się na drodze elektropolimeryzacji monomerów. Same oligopiridyny nie ulegają elektropolimeryzacji, do syntezy polimerów stosuje się m.in. ich pochodne tienylowe. Na przykład tienylowe pochodne bipirydyny zastosowano do wprowadzenia kompleksu Ru, Cu lub Zn do łańcucha politiofenu^{15,16}. Podobnie kompleksy Ru i Os z 4'-tienyloterpirydyną zastosowano do otrzymania polimeru przewodzącego zawierającego w swojej strukturze skoordynowany metal¹⁷.

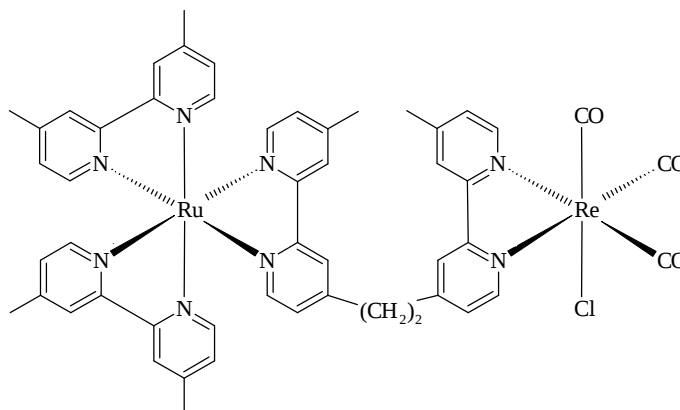
Polimery z grupami terpirydynowymi w łańcuchu bocznym można wykorzystać także w ekstrakcji metali szlachetnych i metali toksycznych, przy oddzielaniu metali szlachetnych od złoza, jak również przy odzyskiwaniu metali przejściowych z mieszanin poreakcyjnych, w których były one stosowane jako katalizatory¹⁸.

Również prosty kompleks rutenu z bipirydyną ($[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$) był badany pod kątem zastosowania w organicznych diodach elektroluminescencyjnych (OLED)^{19,20}, stosowanych m.in. w nowoczesnych wyświetlaczach. Nieco lepsze właściwości w tej dziedzinie posiadają kompleksy terpirydynowe, które są bardziej trwałe chemicznie i pozwalają na emisję większej ilości kolorów²¹ oraz mają zdefiniowaną geometrię (nie tworzą mieszanin izomerów Δ i Λ). Chociaż kompleks $[\text{Ru}(\text{tpy})_2]^{2+}$ charakteryzuje się bardzo małą długością życia stanów wzbudzonych i, co za tym idzie, słabymi właściwościami luminescencyjnymi, to wprowadzenie podstawników do cząsteczki terpirydyny modyfikuje te właściwości^{7,21}; szczególnie korzystne są podstawniki aryłowe w pozycji 4'.

Pochodne bipirydyny i terpirydyny oraz ich kompleksy są ważnymi blokami budulcowymi w chemii supramolekularnej^{22,23}. Takie supramolekularne układy często wykorzystuje się jako tzw. urządzenia molekularne, które dzięki swoim właściwościom mogą wykonywać różne funkcje. Diady i triady stosowane są w procesach fotoindukowanego przeniesienia elektronu^{24,25}. Molekuły takie składają się z centrum fotoaktywnego (fotouczulacza) połączonego z grupą będącą donorem elektronów oraz z grupą będącą ich akceptorem. Łączniki, będące układami sprzężonymi również silnie wpływają na właściwości diad i triad. Kompleksy terpirydynowe i bipirydynowe bardzo często stosowane są w takich molekułach jako fotouczulacze, ze względu na to, że absorbują światło w zakresie promieniowania widzialnego. Diady i triady stosuje się w różnych reakcjach chemicznych

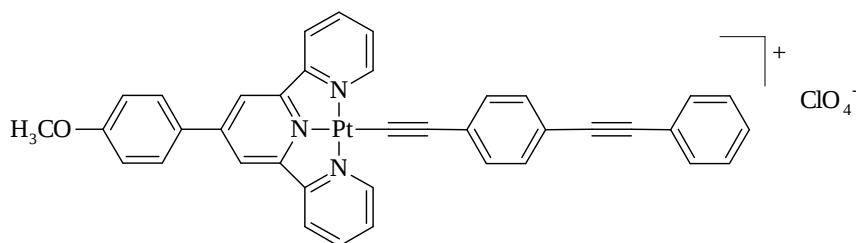
wykorzystujących energię świetlną²⁶. Szczególnie efektywnymi fotouczulaczami są bi- i terpirydynowe kompleksy Ru i Os oraz Ir²⁴⁻²⁶, a także kompleksy platyny²⁷.

Diada będąca binuklearnym kompleksem Ru(II)-Re(I) (rysunek 1) wykazywała dużą wydajność kwantową w fotochemicznej redukcji CO₂²⁸.



RYСУNEK 1.

Kompleks przedstawiony na rysunku 2 został zastosowany w reakcji utlenienia oksymów przepuszczanym przez roztwór reakcyjny tlenem do odpowiednich związków karbonylowych²⁹. Jego działanie polegało na tym, że był zdolny fotochemicznie generować tlen singletowy (który łatwo utlenia oksymy) z dużą wydajnością kwantową, absorbując światło widzialne.

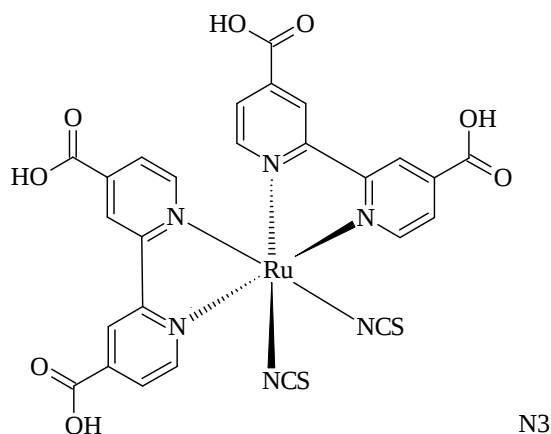


RYСУNEK 2.

Kompleksy rutenu z ligandami terpirydynowym i bipirydynowym mogą służyć jako katalizatory fotochemicznego utlenienia wody do tlenu cząsteczkowego i są pod tym kątem badane³⁰⁻³². Terpirydynowe kompleksy platyny połączone z TiO₂³³ oraz nanocząstki złota funkcjonalizowane terpirydynowymi kompleksami żelaza(II)³⁴ zdolne są do fotogeneracji cząsteczkowego wodoru z wody, co może znaleźć zastosowanie technologiczne przy wykorzystaniu energii słonecznej do wytwarzania paliwa.

Oligopirydyny mają również duże znaczenie w rozwoju ekologicznych źródeł energii elektrycznej. Kompleksy rutenu z pochodnymi bipirydyny i terpirydyny posiadającymi

podstawniki karboksylowe są najbardziej efektywnymi sensybilizatorami³⁵ dla zastosowań w ogniwach słonecznych typu Grätzela (DSSC, *dye-sensitized solar cells*), wynalezionych w 1991 roku³⁶. Najbardziej znanym spośród tych kompleksów jest związek przedstawiony na rysunku 3, zwany N3. Grupy karboksylowe służą do połączenia kompleksu z TiO_2 .



RYSUNEK 3.

Znane są również reakcje katalizowane przez kompleksy metali przejściowych z ligandami terpierydynowymi i bipierydynowymi, m.in. enancjoselektywne cyklopropanowanie styrenu katalizowane kompleksami Cu i Rh z terpierydyną z chiralnymi podstawnikami³⁷ czy selektywna ko-oligomeryzacja alkenów katalizowana przez $[\text{RuCl}_3(\text{tpy})]/\text{Zn}$ ³⁸. W reakcji allilowania związków karbonylowych katalizowanych przez $\text{CdF}_2\text{-L}$ (L – N-donorowy ligand) terpierydyna okazała się najlepszym spośród testowanych L³⁹. Rozpuszczalny w wodzie i stabilny kompleks Pd z kationowym ligandem będącym pochodną 2,2'-bipierydyny jest aktywnym katalizatorem sprzęgania Suzukiego w roztworach wodnych⁴⁰. Pochodne bipierydyny zawierające grupy karboksylowe wraz z irydowym prekursorem stanowią efektywny układ katalityczny w reakcji borylowania wiązania C-H w niektórych związkach aromatycznych, która to reakcja znacznie upraszcza syntezę substratów do sprzęgania Suzukiego⁴¹.

Kompleksy bipierydyny i terpierydyny są również szeroko badane pod kątem ich zastosowania w medycynie. Płaskokwadratowe terpierydynowe kompleksy platyny posiadają zdolność do interkalacji DNA^{27,42}. Połączenie oligopierydyny z grupą estrową lub karboksylową daje możliwość koordynacji lantanowców; takie luminescencyjne kompleksy, dzięki temu iż wykazują długi czas luminescencji i wysoką wydajność kwantową oraz rozpuszczają się i są stabilne w roztworach wodnych, mogą być wykorzystywane w bioanalityce i diagnostyce medycznej jako sondy luminescencyjne^{43,44}. Dzięki zdolności do

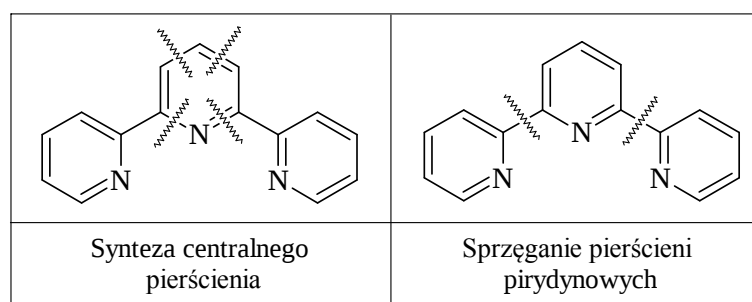
interkalacji, luminescencyjne kompleksy terpirydynowe badane są też pod kątem zastosowania jako znaczniki w określaniu sekwencji DNA^{45,46}. Interkalacja powoduje również modyfikację w strukturze i właściwościach DNA, co może mieć zastosowanie w leczeniu nowotworów⁴². Kompleksy terpirydynowe platyny(II), palladu(II)²⁷, złota^{27,47} czy miedzi⁴⁸ wykazują cytotoksyczność większą niż cisplatyna przeciw niektórym typom nowotworów. Kilka złożonych molekuł, zawierających fragment będący terpirydynowym kompleksem rutenu, było badanych jako bioaktywne czynniki przeciwrakowe, ze względu na to, że pod wpływem światła generowały tlen singletowy, co powodowało fragmentację łańcucha DNA⁴⁹.

2.2. Metody syntezy układu bipirydynowego i terpirydynowego

2.2.1. Wstęp

Rosnące zainteresowanie pochodnymi bipirydyny i terpirydyny idzie w parze z rozwojem metod syntezy tych związków. W ostatnich dekadach ukazało się wiele publikacji opisujących syntezę oligopirydyn; pojawiły się też prace przeglądowe, zestawiające różne metody otrzymywania bipirydyn^{50,51} i terpirydyń⁵²⁻⁵⁴.

Znane są dwie główne strategie syntezy układu terpirydynowego: synteza centralnego pierścienia z pochodnych pirydyny oraz sprzęganie ze sobą trzech odpowiednio funkcjonalizowanych pierścieni pirydynowych. Ideę obu metod obrazuje w sposób poglądowy schemat 2.1.



SCHEMAT 2.1.

Synteza centralnego pierścienia odbywa się zazwyczaj na drodze klasycznej syntezy organicznej, natomiast sprzęganie ze sobą pierścieni pirydynowych zachodzi przy użyciu katalizatorów opartych na kompleksach metali grup przejściowych (głównie palladu)⁵²⁻⁵⁴. Metody wykorzystujące syntezę pierścienia centralnego są wciąż najpopularniejszymi

metodami syntezy terpirydyny i jej pochodnych, jednak coraz większe znaczenie zyskują nowoczesne metody oparte na reakcjach sprzęgania.

Pochodne 2,2'-bipirydyny otrzymuje się zazwyczaj w wyniku sprzęgania odpowiednio podstawionych pierścieni pirydynowych. Znane są jednak również inne metody otrzymywania, np. w wyniku reakcji Dielsa-Aldera^{55,56}, czy też w reakcji Kröhnkego⁵⁷.

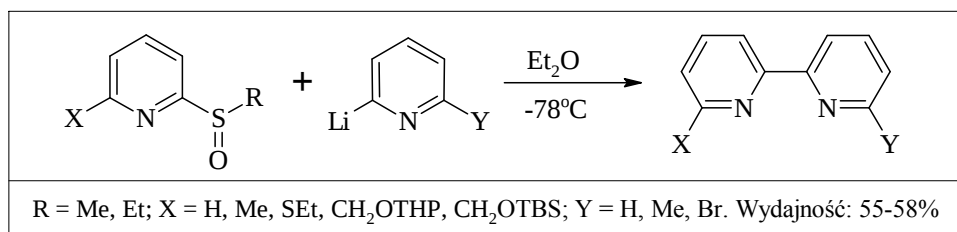
W niniejszej pracy omówiono jedynie metody otrzymywania bipirydyn i terpirydyn oparte na reakcjach sprzęgania. Najwięcej uwagi poświęcono reakcji Stillego, jako najbardziej popularnej wśród metod syntezy omawianych związków, a także ze względu na tematykę badań własnych, skupiających się przede wszystkim na sprzęganiu Stillego.

2,2'-Bipirydyna i jej właściwości kompleksujące znane już były w XIX wieku. Po raz pierwszy otrzymano ją w wyniku pirolizy pikolinianu miedzi⁵⁸. W latach dwudziestych i trzydziestych XX wieku rozwijały się metody syntezy bipirydyny bazujące na odwodornieniu pirydyny. 2,2'-Bipirydynę otrzymywano w wyniku m.in. pirolizy pirydyny⁵⁹, odwodornienia pirydyny za pomocą FeCl_3 ^{60,61}, ogrzewania pirydyny z jodem w 320°C⁵⁹, odwodornienia pirydyny na niklu Raney'a⁶².

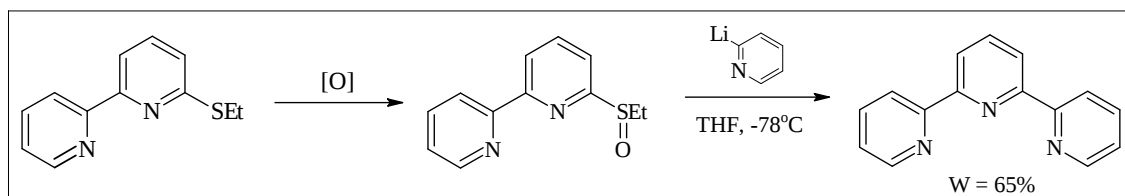
2,2':6',2''-Terpirydyna została po raz pierwszy wyizolowana w latach 30-tych XX wieku przez Morgana i Burstalla z mieszaniny związków powstałych w wyniku odwodornienia pirydyny za pomocą chlorku żelaza(III)⁶¹. Choć wydajność terpirydyny była niewielka (zwykle w ten sposób można było otrzymać poniżej 100 g terpirydyny z 8 kg pirydyny⁵³), związek jednak zainteresował chemików i próbowano otrzymać go na innej drodze. Przykładami takich prób były: sprzęganie 2-bromopirydyny z 6-bromo-2,2'-bipirydyną w obecności miedzi i sprzęganie pirydyny z 2,2'-bipirydyną w obecności jodu⁵⁹. Produkt otrzymano, ale z wydajnością tylko 3 - 4%. W wyniku sprzęgania pirydyny na niklu Raneya otrzymano głównie 2,2'-bipirydynę ze śladami terpirydyny⁶². Wszystkie metody opracowane do lat siedemdziesiątych XX wieku pozwalały na uzyskanie wydajności poniżej 10%⁵³.

W 1976 r. opisano syntezę terpirydyny z 6-bromo-2,2'-bipirydyny i 2-pirydyliolitu w -40°C. Otrzymano produkt z wydajnością 39%⁶³. Metoda ta, będąc pierwszą, która pozwalała na syntezę liganda na większą skalę, zapowiadała wejście bardziej efektywnych metod syntezy terpirydyny, wykorzystujących związki metaloorganiczne.

W latach osiemdziesiątych XX w. Oae i współpracownicy zaproponowali sposób otrzymywania symetrycznych i niesymetrycznych oligopirydyn, m.in. pochodnych 2,2'-bipirydyny i 2,2':6',2''-terpirydyny, z wykorzystaniem 2-alkilosulfinylopirydyn^{64,65}. Przykłady takich reakcji podano na schematach 2.2 i 2.3⁶⁵.



SCHEMAT 2.2.



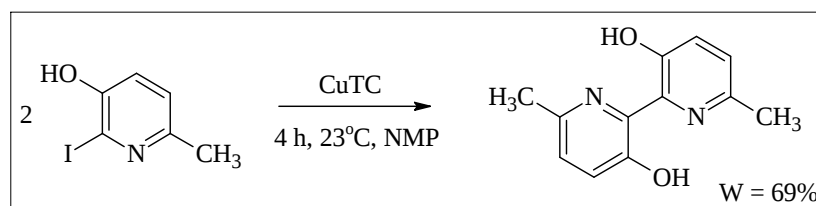
SCHEMAT 2.3.

Litowe pochodne pirydyny są czasem nadal używane do otrzymywania bipirydyn, np. do syntezy symetrycznych pochodnych poprzez reakcję pochodnej 2-halogenopirydyny z butylolitem, a następnie z czynnikiem sprzęgającym (stosowane są różne reagenty sprzęgające, takie jak CuBr/O₂, CuCl₂/O₂, SOCl₂, POCl₃, PCl₃⁶⁶).

Reakcja Ullmanna

Metody otrzymywania bipirydyn (i terpirydyn) polegające na dehalogenacji halogenopirydyn (i halogenobipirydyn) za pomocą sproszkowanej miedzi w wysokiej temperaturze zaczęto stosować już w latach dwudziestych XX wieku⁵⁹. Reakcja ta, chociaż rzadko, nadal jest wykorzystywana do syntezy niektórych symetrycznych pochodnych bipirydyny^{67,68}.

Warunki reakcji można złagodzić, stosując zamiast aktywowanej, metalicznej miedzi tiofeno-2-karboksylan miedzi(I) (CuTC). Liebeskind i współpracownicy otrzymali 3,3'-dihydroksy-6,6'-dimetylo-2,2'-bipirydynę w reakcji reduktywnego sprzęgania 3-hydroksy-2-jodo-6-metylopirydyny w obecności 2,5 eq CuTC w temperaturze pokojowej, z wydajnością 69%⁶⁹ (schemat 2.4).



SCHEMAT 2.4.

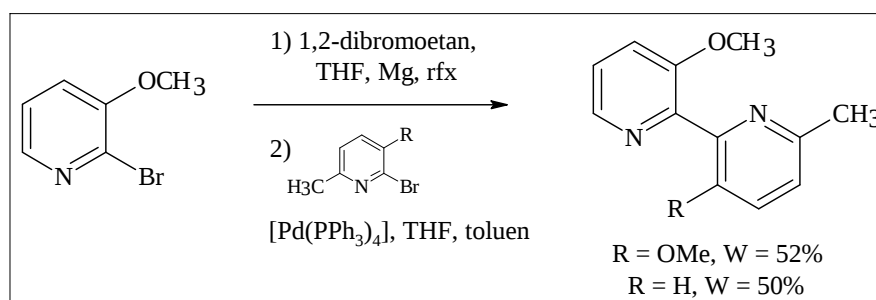
Reakcje sprzęgania katalizowane metalami przejściowymi

W ostatnich dziesięcioleciach rozwinęły się selektywne metody katalitycznego sprzęgania aryli, w tym także pierścieni pirydynowych. Dają one możliwość otrzymania symetrycznych i niesymetrycznych pochodnych bipirydyny i terpirydyny z różnego rodzaju podstawnikami. Metody te bazują na katalitycznym sprzęganiu halogenków (lub pseudohalogenków) arylowych z aromatycznymi związkami organometalicznymi typu Ar-M, gdzie M = Mg (reakcja Kumady), Zn (sprzęganie Negishiego), Sn (sprzęganie Stillego), B (sprzęganie Suzukiego), czy Si (sprzęganie Hiyamy). Katalizatorami w tych reakcjach są kompleksy palladu lub niklu, przy czym kompleksy Pd są, generalnie, bardziej efektywne niż katalizatory niklowe. W przypadku katalizatorów palladowych istnieje możliwość użycia mniej reaktywnych (czyli działających bardziej selektywnie i bardziej tolerancyjnych w stosunku do różnych grup funkcyjnych) związków metaloorganicznych (zawierających metale o mniejszej elektrododatności)⁷⁰.

2.2.2. Sprzęganie Kumady

Reakcja Kumady⁷¹ polega na sprzęganiu halogenków arylowych lub winylowych z aromatycznymi lub alkilowymi związkami Grignarda w obecności kompleksu niklu lub palladu jako katalizatora. W syntezie pochodnych bipirydyny i terpirydyny ma ona jednak niewielkie zastosowanie.

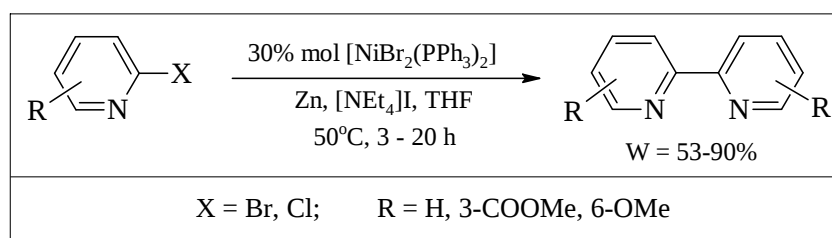
Otrzymano tą metodą hydroksylowe i metoksyłowe pochodne bipirydyny^{72,73}, m.in. 3,3'-dimetoksy-6-metylo-2,2'-bipirydynę i 3-metoksy-6'-metylo-2,2'-bipirydynę⁷³ (schemat 2.5).

**SCHEMAT 2.5.**

2.2.3. Katalizowane związkami niklu homosprężanie halogenków pirydylowych z użyciem cynku jako czynnika redukującego Ni(II)

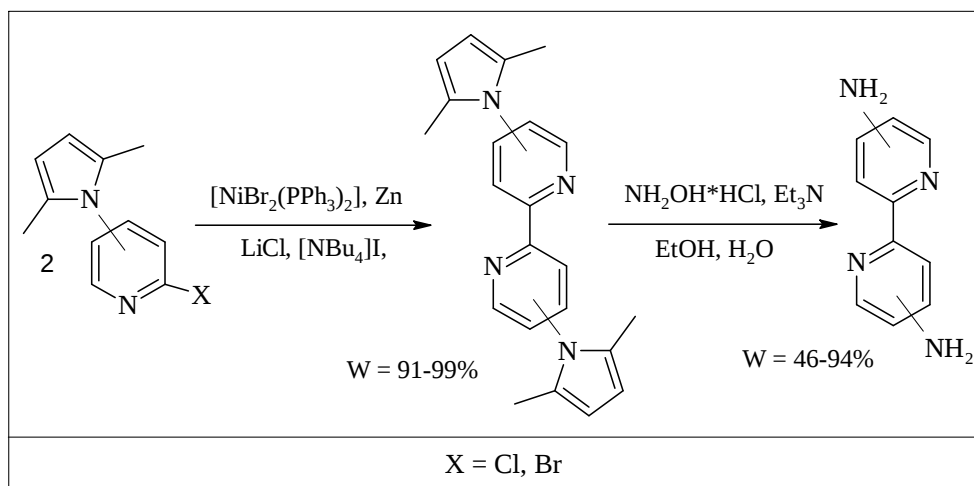
Kende i współpracownicy⁷⁴ opracowali w latach siedemdziesiątych XX wieku układ katalityczny do efektywnego homosprężania halogenków arylowych, składający się z kompleksu niklu(II) ($[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$), PPh_3 oraz cynku (w proporcjach 1 : 2 : 1) jako czynnika redukującego nikiel(II) do niklu(0). Reakcja biegła w DMF w temperaturze 50°C, przy czym kompleks niklu używany był w ilościach stechiometrycznych. Później zmodyfikowano ten układ zastępując kompleks niklu chlorkiem niklu(II), zazwyczaj uwodnionym⁷⁵. Reakcja ta stała się popularną metodą otrzymywania symetrycznych pochodnych bipirydyny^{70,76-78}.

Kumada i Tamao⁷⁹ ulepszyli powyższą metodę, zmniejszając ilość Ni(II) z ilości stechiometrycznych do ilości katalitycznych. Iyoda i współpracownicy⁸⁰ bazując na doświadczeniach Kumady i Tamao otrzymali z dobrymi wydajnościami serię symetrycznych 2,2'-bipirydyn, używając jako katalizatora aktywowanego kompleksu niklu generowanego *in situ* przez redukcję $[\text{NiBr}_2(\text{PPh}_3)_2]$ cynkiem w obecności $[\text{NEt}_4]\text{I}$ (schemat 2.6).



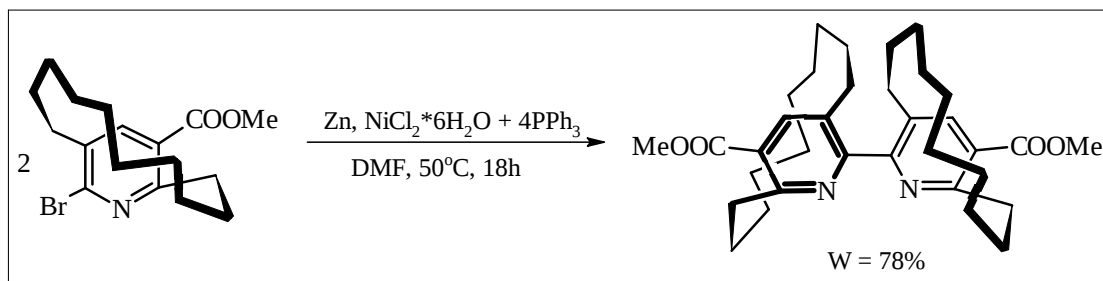
SCHEMAT 2.6.

Lützen i współpracownicy^{81,82} otrzymali tą metodą serię symetrycznych diaminobipirydyn, które mogą służyć do otrzymania bardziej złożonych struktur, jako że grupy aminowe mogą być łatwo zastąpione innymi podstawnikami, np. halogenowymi, iminowymi czy amidowymi. Sprężanie aminopochodnych wymagało wcześniejszego zabezpieczenia grup aminowych grupami pirolowymi. Produkty sprężania⁸² (pochodne pirolowe) otrzymano z wydajnościami od 91 do 99%, w zależności od pozycji podstawników (schemat 2.7). Jako substratów używano pochodnych 2-chloropirydyny, jednak w przypadku syntezy 6,6'-pochodnej niezbędne było użycie odpowiedniej 2-bromopirydyny. Odbezpieczanie przebiegło z wydajnością od 46% (dla 6,6'-pochodnej) do 94% (dla 4,4'-pochodnej).



SCHEMAT 2.7.

Jednym z najświeższych przykładów zastosowania omawianej metody w sprzęganiu pirydyn jest synteza chiralnej pochodnej bipirydyny z wydajnością 78%, w reakcji jak na schemacie 2.8⁸³. Nieco gorszy wynik (W = 63%) uzyskano stosując, zamiast tańszego układu $\text{NiCl}_2/\text{PPh}_3$, – droższy i bardziej nietrwały $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4]$. Zbliżoną wydajność uzyskano dla homosprzęgania pochodnej jodowej, natomiast chloropochodna dała gorszy wynik (W = 46%).



SCHEMAT 2.8.

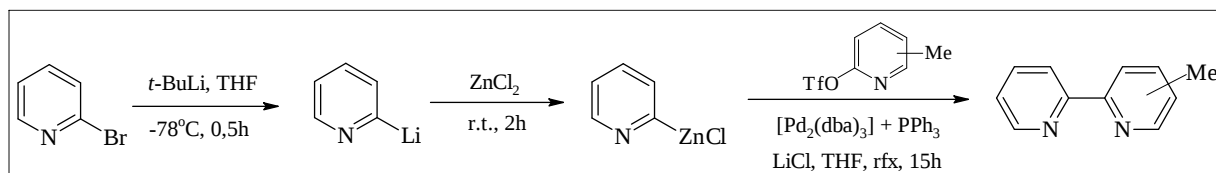
2.2.4. Sprzęganie Negishiego

Negishi jako pierwszy opublikował metodę syntezy niesymetrycznych biaryli poprzez katalizowane kompleksami niklu lub palladu sprzęganie związków cynkoorganicznych z halogenkami aryłowymi⁸⁴. Metoda ta stosowana jest również do sprzęgania związków heteroaromatycznych, w tym pochodnych pirydyny.

Ze względu na większą selektywność i większą tolerancję na grupy funkcyjne, związki cynkoorganiczne, w porównaniu ze związkami Grignarda, dają szersze możliwości syntetyczne⁷⁰.

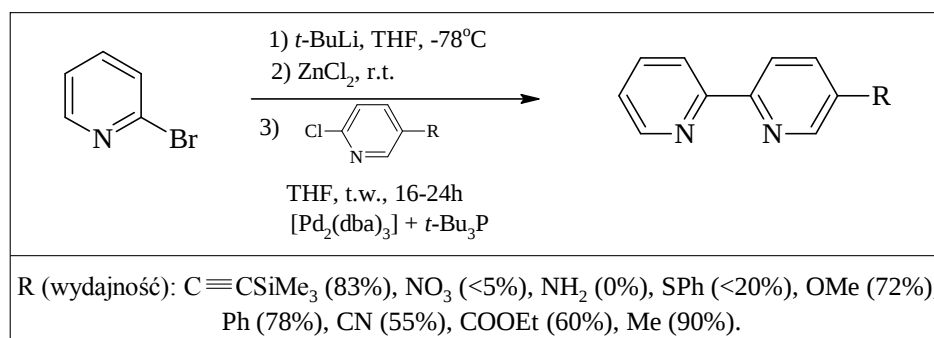
Chlorki 2-pirydylocynkowe, będące substratami w reakcji Negishiego, uzyskuje się zwykle z pochodnych litoorganicznych (które z kolei otrzymuje się z pochodnych 2-halogenopirydyny) i bez wydzielania poddaje się sprzężaniu z drugą pochodną pirydyny (schematy 2.9 i 2.10).

Metoda Negishiego została zastosowana m.in. do syntezy 4-, 5- oraz 6-metylo-2,2'-bipirydyny⁸⁵, przy czym jako reagent zastosowano triflat metylopirydyli (schemat 2.9).



SCHEMAT 2.9.

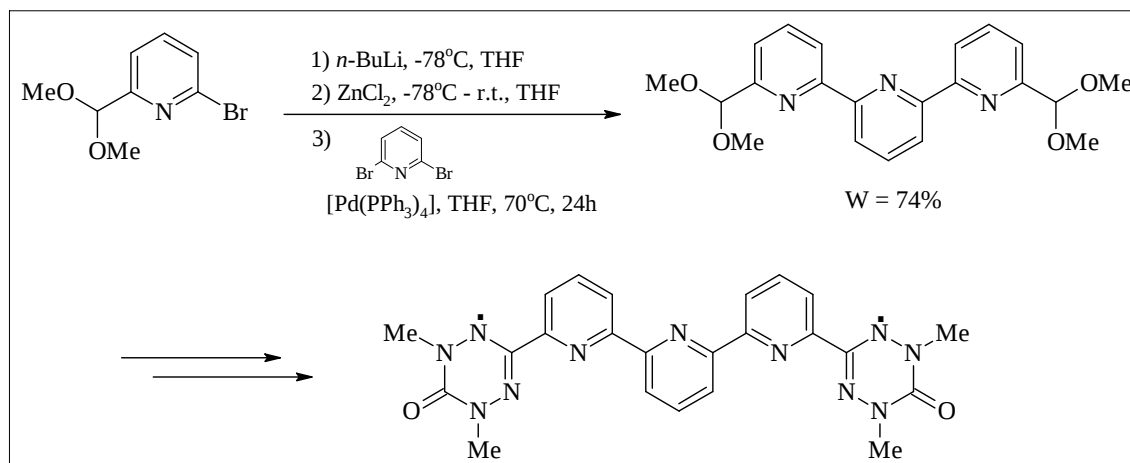
A. Lützen i współpracownicy otrzymali tą metodą serię 5-monopodstawionych 2,2'-bipirydyn⁸⁶ (schemat 2.10). Ci sami autorzy zsyntezowali również w podobnych warunkach serię niesymetrycznie dipodstawionych 2,2'-bipirydyn, stosując jako katalizator $[\text{Pd}(t\text{-BuP})_2]$ ^{82,87} lub $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ ⁸⁸.



SCHEMAT 2.10.

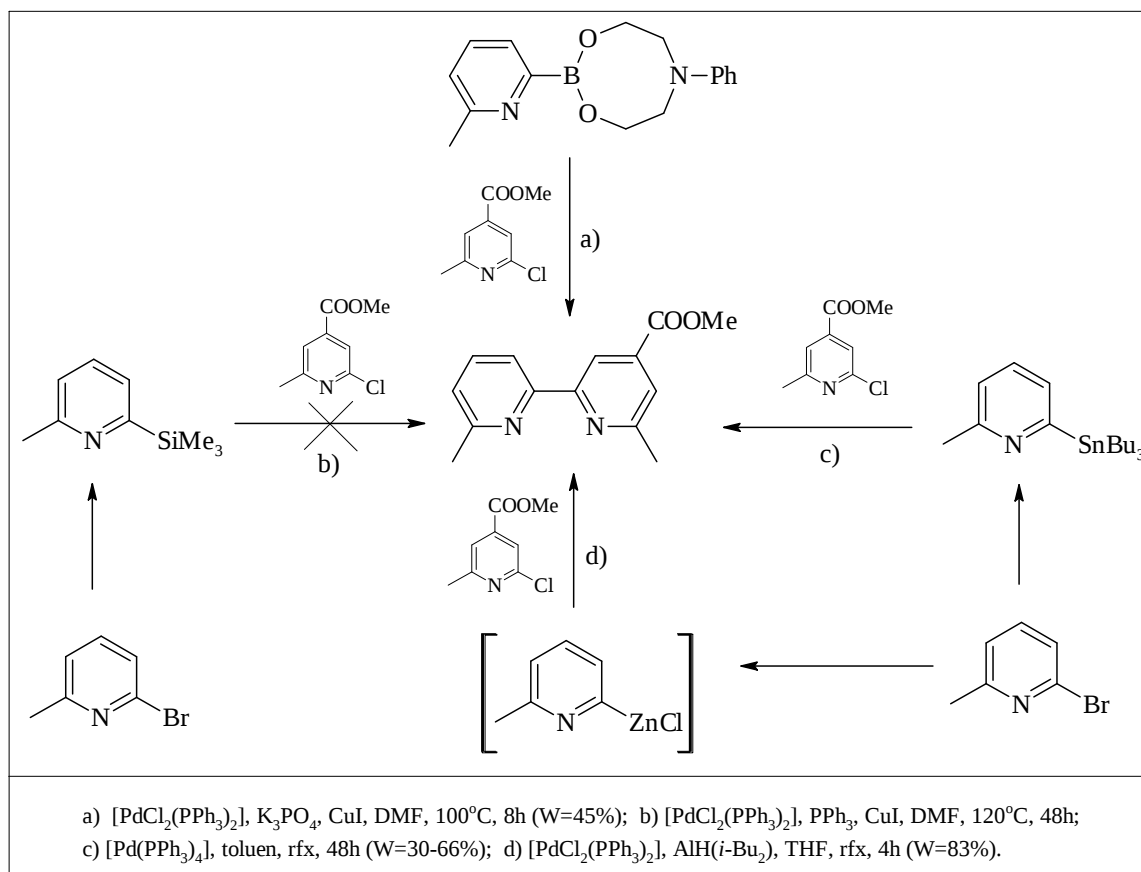
Quéguiner i współpracownicy zastosowali metodę Negishiego jako jeden z etapów syntezy kilku pochodnych bipirydyny, będących związkami pochodzenia naturalnego: obecną w trujących grzybach z rodzaju zasłonaków (*Cortinarius Orellanus* i *Speciosissimus*) toksynę orellaninę⁸⁹ oraz kilka związków wykazujących działanie antybiotyczne – związki obecne w bakterii *Streptomyces Caeruleus*: caerulomycynę $\text{C}^{90,91}$, caerulomycynę A i E⁹² i kolizmycinę A i C⁹².

W wyniku reakcji Negishiego otrzymano również pochodną 2,2':6',2''-terpirydyny przedstawioną na schemacie 2.11. Związek ten zastosowano do syntezy rodnika verdazyłowego, który może mieć zastosowanie w chemii metalosupramolekularnej⁹³.



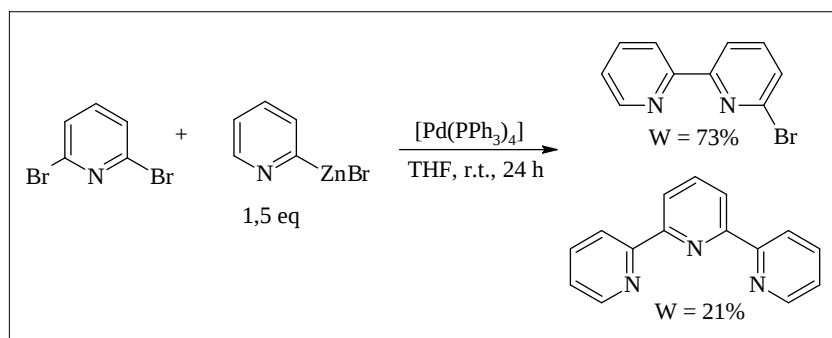
SCHEMAT 2.11.

Picard i współpracownicy⁹⁴ opisali syntezę 4-karbometoksy-6,6'-dimetylo-2,2'-bipirydyny, produktu wyjściowego do syntezy 4-funkcjonalizowanych bipirydyn o potencjalnym zastosowaniu w bioanalizie. Aby wybrać najdogodniejszą metodę syntezy tego związku autorzy przetestowali 4 reakcje sprzęgania katalizowane kompleksami palladu (schemat 2.12). Za każdym razem w pierwszym etapie przekształcano 2-bromo-6-metylopirydynę w odpowiednią pochodną metaloorganiczną, jedynie pochodna boronowa była dostępna handlowo. Zastosowanie reakcji Suzukiego (droga a, schemat 2.12) pozwoliło na otrzymanie produktu tylko ze średnią wydajnością (45%), natomiast sprzęganie Hiyamy (droga b), prowadzone w warunkach zastosowanych wcześniej przez Pierrata i współpracowników⁹⁵ dla reakcji 2-bromopirydyny z chloro(trimetylosililo)pirydyną, nie powiodło się zupełnie. Pożądany produkt próbowano następnie otrzymać w reakcji Stillego (droga c), lecz wydajność także nie była zadowalająca; poza tym w kolejnych syntezach wydajności były mało powtarzalne, zmieniały się w zakresie 30 – 66%. Wadą metody było także to, że nie potrafiono oczyścić produktu z resztek stannanów. Dopiero zastosowanie reakcji Negishiego dało dobre wyniki. Reakcję sprzęgania przeprowadzono we wrzącym THF, w obecności 5% mol. katalizatora generowanego *in situ* z [PdCl₂(PPh₃)₂] i dwóch ekwiwalentów AlH(*i*-Bu₂). Produkt otrzymano z wydajnością 83%.



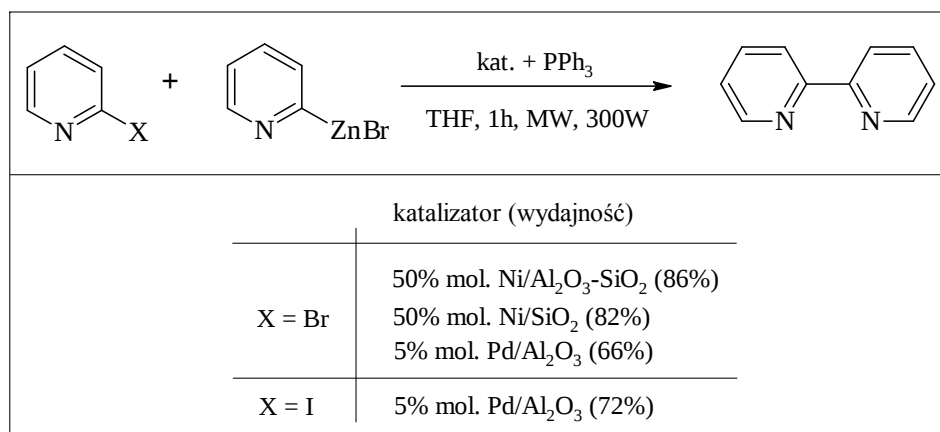
SCHEMAT 2.12.

Pochodne terpiirydyny i bipirydyny w warunkach reakcji Negishiego tworzą kompleksy z cynkiem, stąd przy ich wydzielaniu stosuje się ekstrakcję roztworem EDTA^{86,87,93,96,97}. Tworzenie się takich kompleksów i ich wypadanie ze środowiska reakcji może być czasem użyteczne. Fang i Hanan otrzymali 6-bromo-2,2'-bipirydynę w reakcji 2,6-dibromopirydyny z bromkiem 2-pirydylocynkowym z wydajnością 73%⁹⁷. Tę dobrą wydajność produktu monosprzęgania udało się uzyskać właśnie dzięki temu, że jego nierozpuszczalny kompleks z cynkiem wypadał z mieszaniny reakcyjnej, zapobiegając częściowo następcej reakcji tworzenia terpiirydyny (schemat 2.13).



SCHEMAT 2.13.

Moore i Vicić⁹⁸ opisali nowy sposób otrzymywania bipirydyny, z użyciem katalizatora heterogenicznego i promieniowania mikrofalowego (schemat 2.14). Zaletami metody są łatwość oczyszczenia produktu i krótki czas reakcji (1 godzina). Autorzy zbadali, że prowadzenie reakcji sprzęgania bromku 2-pirydylocynkowego z halogenopirydyną w obecności 5% mol. katalizatorów: niklu lub palladu na nośnikach w warunkach termicznych (90°C, 23h) nie daje pożądanego produktu – 2,2'-bipirydyny. Podniesienie stężenia katalizatora do 50% poskutkowało otrzymaniem produktu tylko w przypadku dwóch ze stosowanych katalizatorów (Ni/Al₂O₃-SiO₂ i Ni/SiO₂). Wydajność bipirydyny wahała się od 21 do 41%, w zależności od zastosowanej halogenopirydyny. Dzięki użyciu mikrofal wydajność produktu wzrosła do 86% przy czasie reakcji równym 1 h. Schemat 2.14 podaje niektóre z otrzymanych przez Moore'a i Vicića wyników. Zauważono, że na wynik reakcji silnie wpływa również użyty rozpuszczalnik.



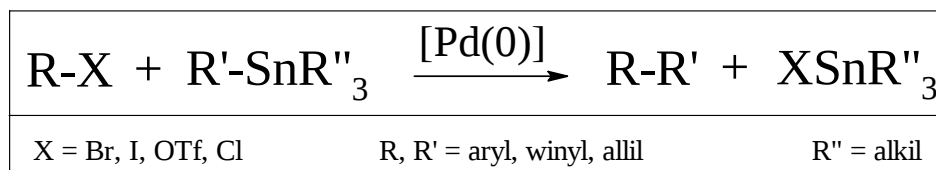
SCHEMAT 2.14.

W podobnych warunkach próbowano otrzymać bipirydynę w reakcjach Stillego i Kumady, jednak próby nie powiodły się. Opracowane warunki (5% mol. Pd/Al₂O₃, MW, 300W, 1h, THF, undekan) próbowano zastosować też do otrzymania niesymetrycznych, monopodstawionych grupą metylową 2,2'-bipirydyn. Wydajność pożądaných produktów wahała się w granicach 33 – 53%, w zależności od pozycji grupy metylowej. W warunkach reakcji powstawały jednak również produkty homosprzęgania obydwu substratów⁹⁸.

Reakcja Negishiego jest jedną z najczęściej stosowanych metod syntezy pochodnych bi- i terpiirydyny. Niedogodnością metody jest jednak bardzo wysoka wrażliwość związków cynkoorganicznych na ślady powietrza i wilgoci, co wymusza prowadzenie reakcji w aparaturze Schlenka.

2.2.5. Sprzęganie Stillego

Reakcja Stillego jest, obok reakcji Suzukiego, jedną z najbardziej selektywnych i ogólnych reakcji sprzęgania (tzw. cross-coupling) katalizowanych kompleksami palladu⁹⁹. Polega na sprzęganiu związków cynoorganicznych z organicznymi elektrofilami, to jest nienasyconymi halogenkami lub sulfonianami, w obecności związków palladu (schemat 2.15)¹⁰⁰.

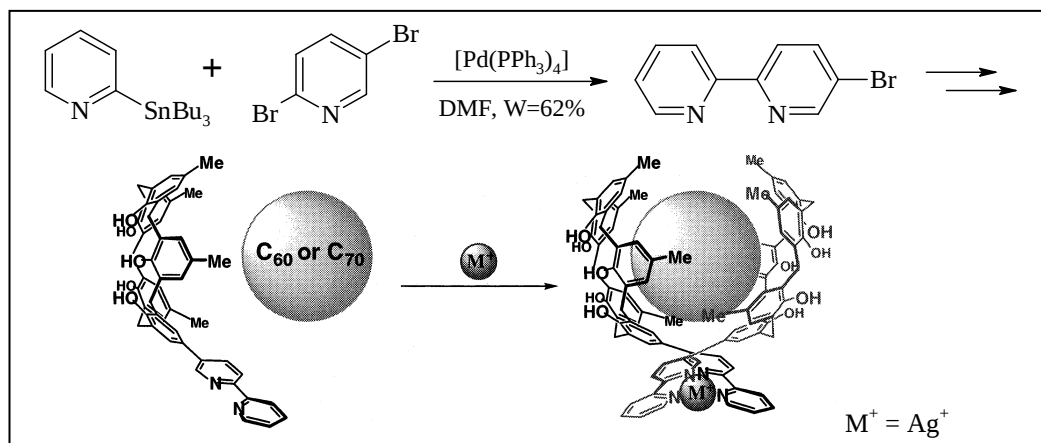


SCHEMAT 2.15.

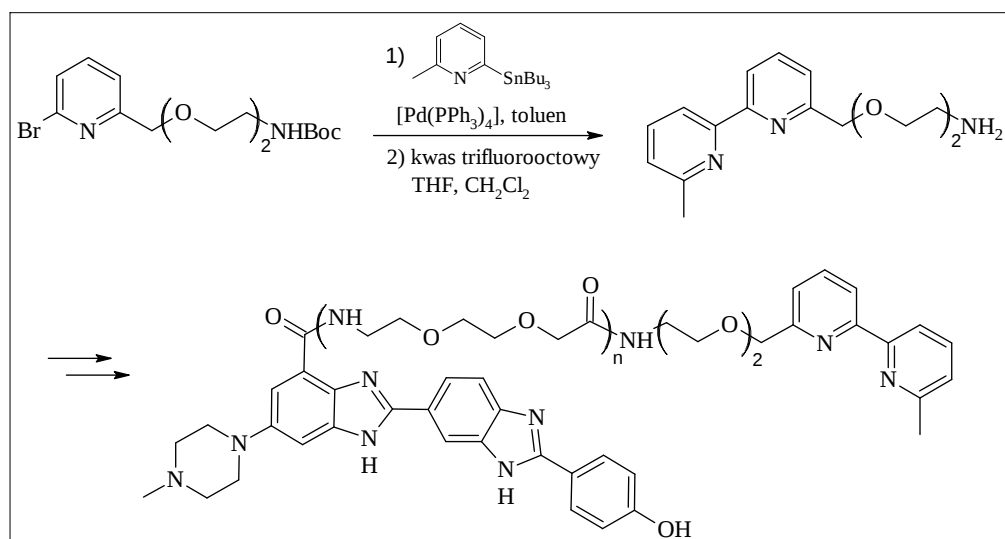
Główną zaletą metody jest to, iż dzięki wysokiej selektywności reakcji można otrzymywać pochodne z różnymi grupami funkcyjnymi bez potrzeby ich zabezpieczania, gdyż nawet takie grupy jak karbonylowa, cyjanowa czy nitrowa nie ulegają w środowisku reakcji reakcjom ubocznym i nie wpływają negatywnie na aktywność katalizatora^{52,100}. Poza tym związki cynoorganiczne są stabilne w obecności powietrza i wilgoci. Wadą metody, która ogranicza jej zastosowanie, jest wysoka toksyczność organicznych związków cyny.

W syntezie bipirydyn metoda Stillego zajmuje główne miejsce. Także metody otrzymywania pochodnych terpirydyny oparte na sprzęganiu pierścieni pirydynowych bazują przede wszystkim na reakcji Stillego.

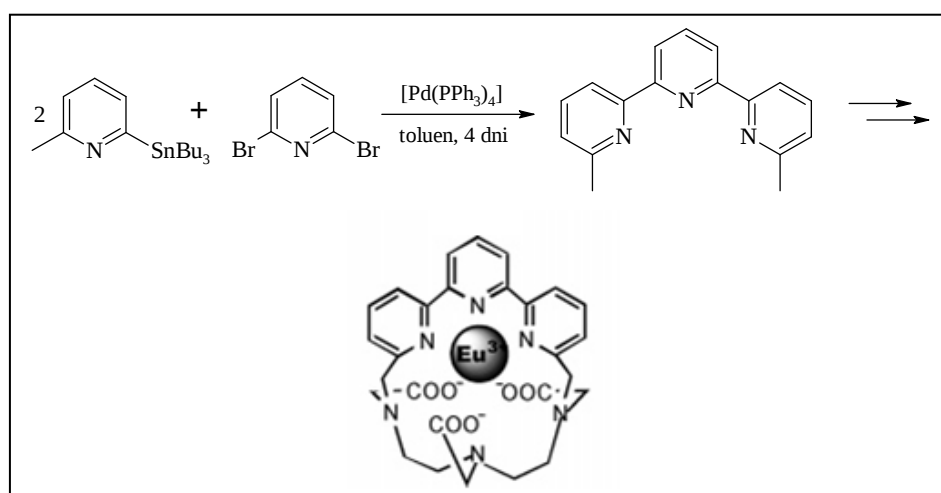
Po raz pierwszy sprzęganie Stillego do otrzymywania bipirydyny zastosował Yamamoto w 1986 roku¹⁰¹. 2,2'-Bipirydynę otrzymał z 77-procentową wydajnością ogrzewając 2-trimetylostannylopirydynę z 2-bromopirydyną w obecności [Pd(PPh₃)₄] we wrzącym ksylenie, przez 12 godzin. Od tego czasu sprzęganie Stillego zostało zastosowane do syntezy zarówno prostych, jak i bardzo rozbudowanych pochodnych bi- i terpirydyny. Metodą tą zsyntezowano m.in. 5-bromo-2,2'-bipirydynę, którą następnie zastosowano w chemii supramolekularnej do syntezy receptora fullerenu (schemat 2.16)¹⁰². Sprzęganie Stillego fragmentów pirydynowych było też etapem syntezy wielu pochodnych mających zastosowanie w badaniach biochemicznych, m.in. struktury przedstawionej na schemacie 2.17¹⁰³, czy też związków wykorzystywanych jako sondy luminescencyjne (schemat 2.18)⁴³.



SCHEMAT 2.16.

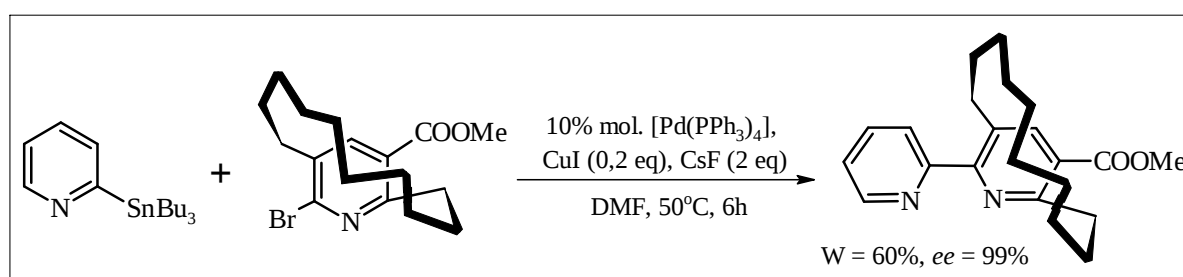


SCHEMAT 2.17.



SCHEMAT 2.18.

Kanomata i współpracownicy otrzymali metodą Stillego chiralne pochodne bipirydyny (schemat 2.19) oraz terpirydyny o chiralności płaszczyznowej⁸³. Pochodną bipirydyny otrzymano w warunkach podanych na schemacie 2.19 z 60-procentową wydajnością, bez utraty czystości enancjomerycznej. Przeprowadzenie syntezy bez dodatku CuI i CsF, za to w wyższej temperaturze (temperatura wrzenia mieszaniny reakcyjnej w pirydynie, 2 dni) poskutkowało spadkiem wydajności oraz znacznym spadkiem czystości enancjomerycznej (*ee* produktu wyniósł 28%). Ten sam produkt otrzymano w reakcji Negishiego z nieco wyższą wydajnością (68%) i również bez utraty czystości enancjomerycznej. Zastosowano jednak dłuższy czas reakcji (2 dni), ale za to mniejszą ilość katalizatora (5% mol.).



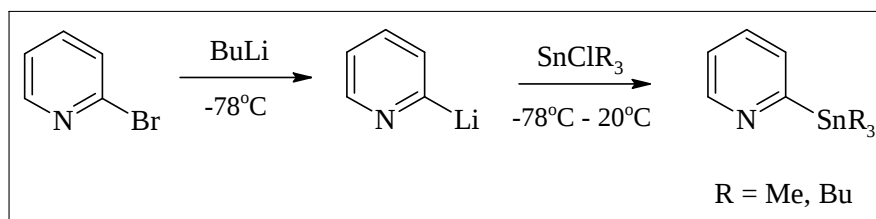
SCHEMAT 2.19.

2.2.5.1. Reagenty w reakcji Stillego

Reagenty nukleofilowe

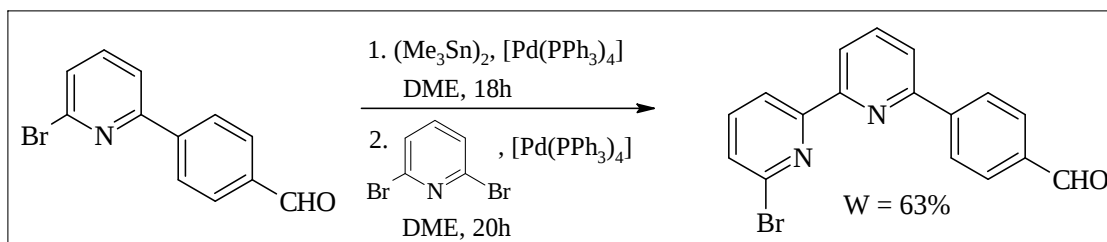
Jako reagenty nukleofilowe w reakcjach Stillego stosuje się pochodne trimetylostannyłowe i tributylostannyłowe. Zaletą stosowania tributylostannanów jest ich niższa lotność, a co za tym idzie, mniejsza toksyczność. Jednak efektywność reakcji w przypadku stosowania pochodnych metylowych i butylowych może okazać się niejednakowa. Prowadzone przez Baxtera poszukiwania najlepszej strategii syntezy 5,5''-bis[2-(1-trimetylosilioetynylo)]-2,2':6',2''-terpirydyny pokazały, że 2,6-bis(trimetylostannylo)pirydyna sprzęga się z drugim substratem z 53-procentową wydajnością, podczas gdy 2,6-bis(tributylostannylo)pirydyna tylko z 35-procentową¹⁰⁴. Zastosowanie pochodnej butylowej może też niekiedy skutkować większymi problemami przy wydzielaniu produktu (patrz punkt 2.2.5.6).

Pochodne stannyłowe będące substratami w reakcji otrzymuje się najczęściej z halogenków pirydylowych poprzez związki litoorganiczne w toluenie, eterze lub THF, jak na schemacie 2.20. Rzadziej stosuje się związki magnezoorganiczne¹⁰⁵.



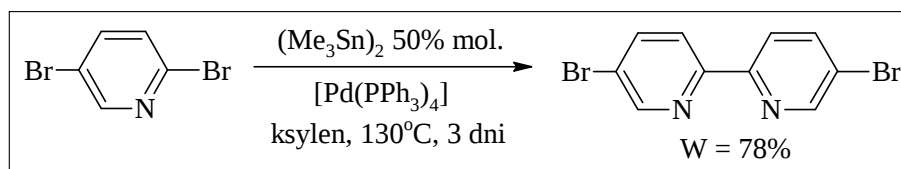
SCHEMAT 2.20.

Chociaż sama reakcja Stillego jest bardzo selektywna, to synteza pochodnych stannylowych poprzez związki litoorganiczne nie pozwala na stosowanie substratów z niektórymi grupami funkcyjnymi. W tych przypadkach bardziej przydatną metodą otrzymywania związków cyny może być katalizowana kompleksem palladu reakcja heksaalkilodistannanu z halogenkiem arylowym. Metodę tę zastosowano m.in. do syntezy pochodnej bipirydyny z grupą aldehydową (schemat 2.21)¹⁰⁶, a także do syntezy 5-nitro-2-trimetylostannylopirydyny (wydajność 52%), podczas gdy próba syntezy tego związku z 2-bromo-5-nitropirydyny w reakcji z BuLi, a następnie z SnClMe₃ nie powiodła się¹⁰⁷.

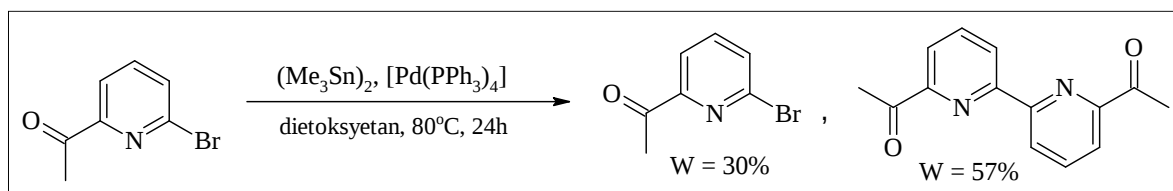


SCHEMAT 2.21.

Przy syntezie symetrycznych pochodnych zastosowanie heksaalkilodistannanu w ilości 50% mol. prowadzi do otrzymania pożądanej bipirydyny w jednym etapie (schemat 2.22)¹⁰⁸. Efektem zastosowania nadmiaru związku cyny może być otrzymanie mieszaniny produktu homosprzęgania i stannyłowej pochodnej pirydyny, przy czym drugi związek można po wydzieleniu użyć do sprzęgania z inną halogenopochodną (schemat 2.23)¹⁰⁹.

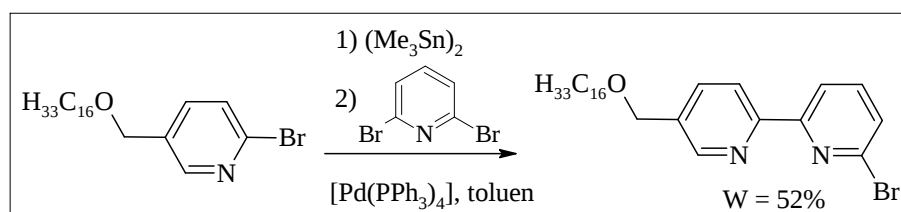


SCHEMAT 2.22.



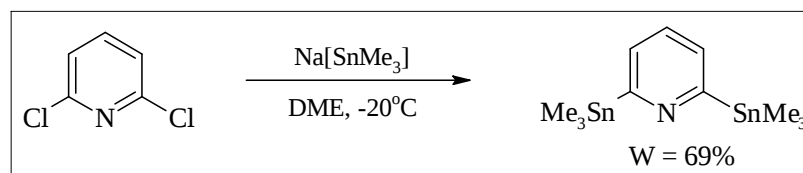
SCHEMAT 2.23.

Synteza „one-pot” niesymetrycznych bipirydyn z zastosowaniem heksametylo-distannanu może również dać nienajgorsze rezultaty. 6-Bromo-5’-(heksadecyloksymetylo)-2,2’-bipirydynę otrzymano z wydajnością 52%, ogrzewając najpierw 2-bromo-5-(heksadecyloksymetylo)pirydynę z lekkim nadmiarem $(\text{SnMe}_3)_2$ w obecności $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ w toluenie przez 4 godziny, następnie dodając 2,6-dibromopirydynę wraz z kolejną porcją katalizatora i ogrzewając przez kolejne 20 godzin (schemat 2.24)¹¹⁰.



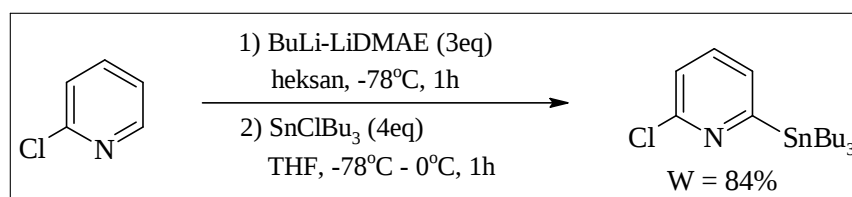
SCHEMAT 2.24.

W 1982 r. została opisana droga syntezy trialkilostannylopirydyn poprzez stannylowanie nukleofilowe¹¹¹. Przykłady zastosowania tej metody do syntezy substratów do reakcji Stillego znane są w literaturze^{112,113}. Schubert i Eschbaumer¹¹² otrzymali 2,6-bis(trimetylostannylo)pirydynę (substrat do syntezy m.in. 5,5’’-dimetylo-2,2’;6’,2’’-terpirydyny) w reakcji 2,6-dichloropirydyny z $\text{Na}[\text{SnMe}_3]$ z wydajnością 69% (schemat 2.25). $\text{Na}[\text{SnMe}_3]$ otrzymano poprzez wkroplenie do mieszanej zawiesiny piasku sodowego w DME roztworu chlorotrimetylocyny w DME, utrzymując temperaturę poniżej zera. Po wkropleniu związku cyny temperaturę mieszaniny reakcyjnej obniżono do -20°C i kontynuowano mieszanie przez 3 godziny. Nadmiar sodu odsączono i dodano substrat – 2,6-dichloropirydynę, kontynuując mieszanie. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik odparowano i pozostałość ekstrahowano eterem dietylowym. Po usunięciu rozpuszczalnika pozostałość destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano 2,6-bis(trimetylostannylo)pirydynę w postaci bezbarwnej cieczy z wydajnością 69%. Synteza tego związku bardziej konwencjonalną metodą (przy zastosowaniu BuLi jako czynnika litującego) daje tylko 17-procentową wydajność¹¹².



SCHEMAT 2.25.

Gros i Fort¹¹⁴ opisali metodę regioselektywnej metalacji pochodnych pirydyny za pomocą $\text{BuLi-Me}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OLi}$ (BuLi-LiDMAE) w rozpuszczalnikach niepolarnych (tj. w heksanie lub toluenie). Podstawieniu ulega tu atom wodoru znajdujący się w pozycji α w stosunku do atomu azotu w pirydynie. Selektowność reakcji jest tłumaczona kompleksowaniem litu w stanie przejściowym jednocześnie przez pirydynowy atom azotu i przez LiDMAE . Otrzymany pirydylolit można następnie poddać reakcji z SnClBu_3 , otrzymując pochodną stannylową. W ten sposób otrzymano 2-chloro-6-tributylostannylopirydynę (schemat 2.26)¹¹⁵ oraz 5-metylo-2-tributylostannylopirydynę¹¹⁶.



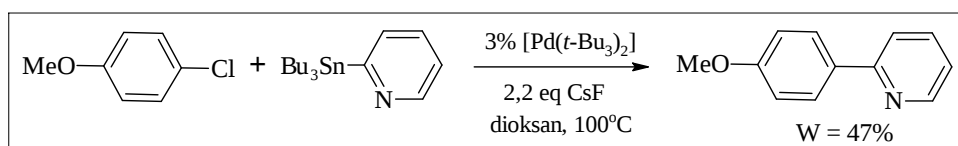
SCHEMAT 2.26.

Większość związków cyanoorganicznych to stosunkowo trwałe substancje, stabilne w obecności powietrza i wilgoci, wobec czego wydzielanie ich z mieszanin poreakcyjnych może odbywać się na drodze chromatografii lub destylacji^{100,117}. Jednakże stannyłowe pochodne heteroaromatyczne, w tym szczególnie pochodne pirydyny, mają zróżnicowaną trwałość. Bogate w elektrony heteroarylostannany mogą być wrażliwe na ślady wilgoci lub kwasów i ulegać destannyłowaniu¹¹⁷. Jednak niektóre stannylopirydyny są na tyle stabilne, że procedury ich wydzielania zawierają etap ekstrakcji wodą^{105,118}. Najczęściej dla oczyszczenia stannyłowej pochodnej pirydyny stosuje się chromatografię kolumnową, jednak nie wszystkie pochodne są trwałe w tych warunkach. Schlüter i współpracownicy wykazali, że 5-chloro-2-trimetylostannylopirydyna ulega znacznej dekompozycji w trakcie chromatografowania zarówno na żelu krzemionkowym, jak i na tlenku glinu¹¹³.

Reagenty elektrofilowe

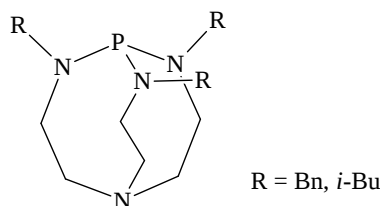
Jako reagenty elektrofilowe w reakcji Stillego stosowane są głównie halogenki aryłowe (pirydylowe) – bromki i jodki¹⁰⁰. Jodki aryłowe są bardziej reaktywne niż bromki¹¹⁹, znane są jednak przykłady reakcji, w których bromki aryłowe dawały lepszą wydajność produktu niż jodki, prawdopodobnie z powodu mniejszego udziału reakcji ubocznych¹²⁰. Tańsze i bardziej dostępne chlorki aryłowe zwykle bardzo opornie ulegają sprzęganiu, ponieważ trudniej ulegają utleniającej addycji, zapewne ze względu na większą moc wiązania C-Cl (energii dysocjacji wiązań dla Ph-X: X=Cl 96 kcal/mol, X=Br 81 kcal/mol, X=I 65 kcal/mol¹²¹). Aby chlorki były zdolne do uczestniczenia w reakcji sprzęgania, dla aktywacji wymagany jest elektronoakceptorowy podstawnik w pierścieniu¹⁰⁰. W literaturze można znaleźć przykłady syntezy pochodnych 2,2'-bipirydyny i 2,2';6',2''-terpirydyny w reakcjach sprzęgania ze stannylopirydynami 2-chloronitropyridyn^{122,123} oraz pochodnych 2-chloropirydyny z grupą estrową^{43,124-126}.

W ostatnich latach zaczęto poszukiwać układów katalitycznych umożliwiających włączenie nieaktywowanych chlorków aryłowych do substratów reakcji Stillego. Fu i współpracownicy¹²¹ opracowali układ katalityczny do sprzęgania Stillego chlorków aryłowych i winylowych, składający się z $[\text{Pd}(\text{P}(t\text{-Bu})_3)_2]$ (lub mieszaniny $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ i $\text{P}(t\text{-Bu})_3$) i dodatku aktywatora CsF (2,2 eq). Związki heteroaromatyczne (pirydyny) ulegają jednak sprzęganiu w tych warunkach z nieco gorszą wydajnością niż związki karbocykliczne (schemat 2.27).



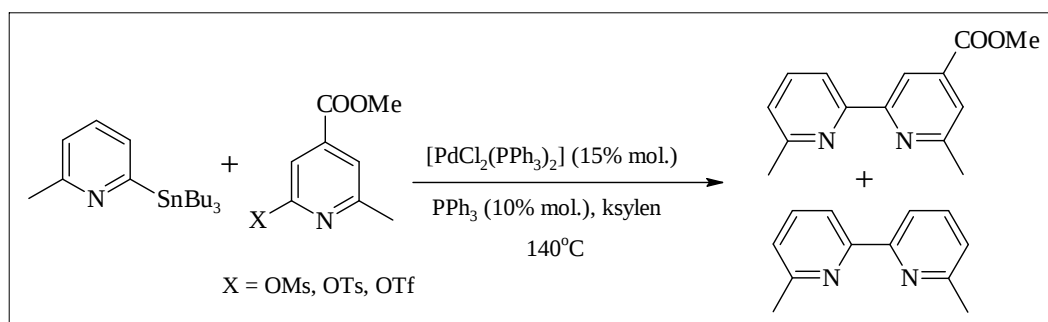
SCHEMAT 2.27.

Verkade i współpracownicy^{127,128} osiągnęli dobre wyniki przy sprzęganiu chlorków aryłowych, stosując opracowany przez siebie katalizator składający się z $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ i dodatku rozbudowanego liganda bicyklicznego – proazafosfatranu (rysunek 4) oraz CsF (2,2 eq). Dla reakcji sprzęgania 2-chloropirydyny z fenylotributylocyną przy R = benzyl osiągnięto wydajność 64%¹²⁷, podczas gdy przy R = *i*-Bu wydajność wyniosła 85%¹²⁸. Dla sprzęgania 3-chloropirydyny z fenylotributylocyną wydajność w obu przypadkach była bardzo wysoka (97 – 99%).



RYSUNEK 4.

Czasem jako reagenty elektrofilowe stosowane są sulfoniany, w tym głównie triflaty^{107,129}. Mathieu i Marsura porównali reakcje metanosulfonianu, *p*-toluenosulfonianu oraz triflatu pirydylowego z 2-tributylostannylopikoliną (schemat 2.28)¹²⁹. W przypadku grupy mesylowej i tosyłowej wydajność głównego produktu nie była duża (odpowiednio 31 i 53%), powstała też duża ilość produktu homosprzęgania pochodnej stannyłowej (36 i 40%). Najlepszy wynik uzyskano przy zastosowaniu triflatu – 78% wydajności przy braku produktu homosprzęgania.



SCHEMAT 2.28.

2.2.5.2. Układy katalityczne stosowane w reakcji Stillego

Najpowszechniej stosowanym katalizatorem (a właściwie prekursorem katalizatora) reakcji sprzęgania Stillego pochodnych pirydyny jest $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$; często używany jest także $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, rzadziej mieszanina $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ i PPh_3 . Nie znaleziono doniesień literaturowych dotyczących badań nad wpływem struktury katalizatora lub dodatku ligandów na sprzęganie Stillego pochodnych pirydyny. Dostępne są jednak wyniki badań nad układami katalitycznymi dla sprzęgania innych związków – aromatycznych i winylowych.

Często jako źródło $\text{Pd}(0)$ w reakcjach katalizowanych palladem stosuje się $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ lub $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$. Zastosowanie samego $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ jako katalizatora (bez dodatku liganda zewnętrznego) w sprzęganiu triflatu 4-*tert*-butylocykloheksenyłu z winylotributylocyną dało bardzo niską wydajność produktu (23%), jednakże dodatek dwóch lub czterech ekwiwalentów

PPh_3 pozwolił na praktycznie całkowite przereagowanie substratów w kierunku pożądanego 4-*tert*-butylo-1-winylocykloheksenu (wydajność powyżej 95%)¹³⁰. Szybkość sprzęgania jodobenzenu z winylotributylocyną wobec układu katalitycznego składającego się z $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ i 4 ekwiwalentów PPh_3 na każdy atom Pd jest podobna jak dla $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ lub $[\text{Pd}(\text{OAc})_2] + 4\text{PPh}_3$ ¹³¹.

Amatore i Jutand¹³² stwierdzili jednak, że szybkość reakcji przy danym ligandzie zewnętrznym zależy również od struktury prekursora, z którego generowany jest *in situ* rzeczywisty katalizator. Utleniająca addycja PhI do kompleksów palladu powstających *in situ* z $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ i 4 eq PPh_3 zachodziła prawie 10 razy wolniej niż przy zastosowaniu $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, natomiast w przypadku $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ – kilkadziesiąt razy szybciej. Fujita i współpracownicy również uznali $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ jako bardziej efektywny niż $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ i $[\text{PdCl}_2(\text{dppp})]$ ¹³³ w reakcji sprzęgania 4-trimetylostannylopirydyny z aromatycznymi bromkami.

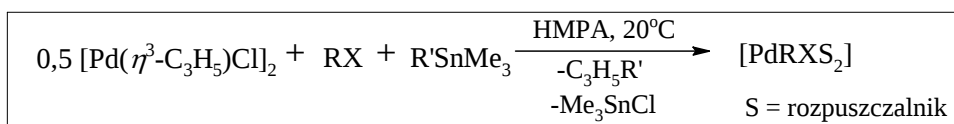
Farina i Krishnan¹³¹ badali szybkość reakcji sprzęgania winylotributylocyny z różnymi elektrofilami (m.in. jodobenzenem) w zależności od struktury układów katalitycznych generowanych *in situ* z $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ i różnych fosfin (reakcje bieły zazwyczaj w THF, w 50°C). Najlepszymi ligandami dla sprzęgania badanych przez nich układów okazały się AsPh_3 i $\text{P}(2\text{-furyl})_3$. Autorzy nie zauważyli żadnych korelacji między parametrami sterycznymi liganda a szybkością reakcji, stwierdzili jednak pewną zależność szybkości od parametru elektronowego. Fosfiny, które są dobrymi σ -donorami (PPh_3 , MePPh_2 , $(4\text{-MeOC}_6\text{H}_4)_3\text{P}$, $[2,4,6\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2]_3\text{P}$) działały gorzej niż ligandy będące słabymi σ -donorami i dobrymi π -akceptorami ($\text{PPh}_2\text{C}_6\text{F}_5$, P(OPh)_3), przy czym dla tris(*o*-tolilo)fosfiny uzyskano znacznie większą szybkość reakcji niż w przypadku podobnej do niej PPh_3 . Autorzy zanotowali ponad 1000-krotne zwiększenie szybkości reakcji przy zastosowaniu AsPh_3 w stosunku do PPh_3 , natomiast dla SbPh_3 – tylko 13-krotne.

Zostało również stwierdzone, że dla sprzęgania winylotributylocyny z jodobenzenem w obecności układu katalitycznego składającego się z $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ i różnych fosfin, zmniejszenie ilości fosfiny (z $\text{Pd}:\text{PPh}_3 = 1:4$ do $\text{Pd}:\text{PPh}_3 = 1:2$) powoduje zwiększenie szybkości reakcji¹³¹.

Farina i Krishnan¹³¹ zauważyli, że ligandy, w obecności których powyższa reakcja biegnie szybciej (AsPh_3 , $\text{P}(2\text{-furyl})_3$, $\text{P}(2\text{-MeC}_6\text{H}_4)_3$), mają niewielki tzw. „współczynnik inhibicji” – tzn. wyznaczony przez autorów stosunek szybkości reakcji dla $\text{Pd}:\text{L} = 1:2$ do szybkości dla $\text{Pd}:\text{L} = 1:4$. Ligandy, dla których szybkość reakcji przy $\text{Pd}:\text{L} = 1:4$ była stosunkowo niewielka (PPh_3 , $(4\text{-MeOC}_6\text{H}_4)_3\text{P}$, $(4\text{-FC}_6\text{H}_4)_3\text{P}$) charakteryzowały się znacznym wzrostem szybkości reakcji przy obniżeniu stężenia liganda do $\text{Pd}:\text{L} = 1:2$.

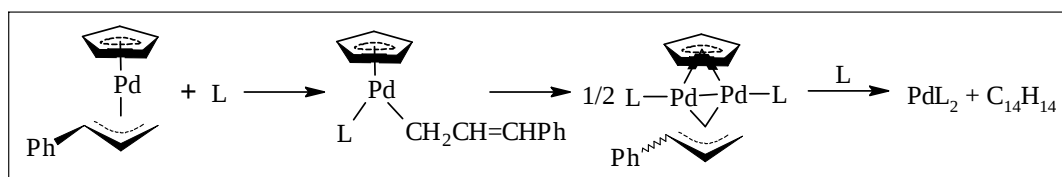
Spowolnienie reakcji spowodowane nadmiarem liganda zewnętrznego potwierdza powszechnie przyjętą tezę, że aktywną formą katalizatora jest nienasycony koordynacyjnie kompleks $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]$ ^{132,134}. Mniejsza ilość fosfiny w układzie może jednak niekiedy negatywnie wpływać na stabilność katalizatora, który może termicznie rozłożyć się przed zakończeniem reakcji. Efekt taki obserwowano w reakcji sprzęgania triflatu 4-*tert*-butylo-cykloheksenyłu z winylotributylocyną¹³⁰.

Beletskaya¹³⁵ wprowadziła do katalizy tzw. „bezigandowe” kompleksy palladu typu RPdXS_2 (S = rozpuszczalnik), otrzymywane *in situ* z takich związków palladu, jak $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (schemat 2.29), $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$ lub też LiPdCl_3 . Kompleksy te, jako nie posiadające „silnych”, tzn. silnie koordynujących (fosfinowych) ligandów, mogą znacznie przyspieszać reakcje sprzęgania. Katalizatory te mogą działać w bardzo łagodnych warunkach (temperatura pokojowa lub niższa). Jednak brak dobrze koordynujących ligandów negatywnie wpływa na stabilność tych katalizatorów, co powoduje, że są one rzadko stosowane¹³¹.



SCHEMAT 2.29.

Baird i współpracownicy¹³⁶ opracowali w ostatnim czasie nowy prekursor katalizatora palladowego. Kompleks $[\text{Pd}(\eta^3\text{-1-PhC}_3\text{H}_4)(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)]$, będący związkiem palladu(II) łatwo przechodzi w kompleksy palladu(0); w obecności ligandów fosfinowych L tworzy PdL_2 , (schemat 2.30), do którego jodobenzen ulega efektywnie utleniającej addycji. Prekursor jest przy tym łatwy w syntezie, oczyszczaniu i przechowywaniu.



SCHEMAT 2.30.

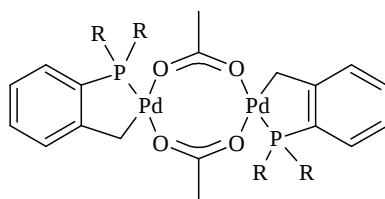
Farina i Krishnan¹³¹ zbadali również wpływ dodatku ligandów chelatujących na szybkość reakcji sprzęgania winylotributylocyny z jodobenzenem. Takie ligandy, jak dppe, $(2\text{-furyl})_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{P}(2\text{-furyl})_2$ i dppf ($\text{Pd:L} = 1:2$) dawały gorszy wynik niż PPh_3 , jednak, co intrygujące, szybkość reakcji dla dppp była kilkadziesiąt razy większa niż dla dppe i dppb, większa też niż dla PPh_3 .

Amatore i współpracownicy¹³⁷ wykazali, że PhI nie ulega utleniającej addycji do kompleksów generowanych *in situ* z $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ i L-L w stosunku 1:2 (gdzie L-L to ligand bidentny: DIOP, dppm, dppe, dppp, dppb, dppf). W układzie tworzy się bowiem nieaktywny katalitycznie kompleks $\text{Pd}(\text{L-L})_2$. Mieszanina $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ i L-L w stosunku 1:1 tworzy aktywny układ katalityczny, jest on jednak (w przypadku każdego z tych ligandów) mniej reaktywny niż $[\text{Pd}(\text{dba})_2] + 2\text{PPh}_3$. Zaobserwowano następujący szereg aktywności układów katalitycznych: $[\text{Pd}(\text{dba})_2] + 1 \text{ DIOP} > [\text{Pd}(\text{dba})_2] + 1 \text{ dppf} \gg [\text{Pd}(\text{dba})_2] + 1 \text{ BINAP}$, przy czym BINAP tworzył aktywny układ katalityczny także przy stosunku $\text{Pd:L-L} = 1:2$.

Fan i współpracownicy¹³⁸ opracowali katalizator palladowy oparty na nanocząstkach palladu stabilizowanych dendrymerem fosfinowym. Katalizator tworzy się w wyniku redukcji $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ w obecności dendrymerowego liganda fosfinowego, za pomocą wodoru w THF. Otrzymany katalizator wypróbowano, przeprowadzając z jego udziałem serię reakcji sprzęgania Stillego aryli. Reakcje biegły w obecności 1,5% mol. katalizatora oraz w obecności CsF jako dodatku, w układzie rozpuszczalników DMF/ H_2O (10:1). Wydajności były wysokie, wyniosły od 75 do 98%. Wśród syntezowanych biaryli otrzymano m.in. 2-fenylopirydynę w reakcji 2-bromopirydyny z fenylotributylocyną, w 40°C w ciągu 8 godzin, z wydajnością 78%; gdy zamiast pochodnej bromowej zastosowano 2-chloropirydynę, a reakcję prowadzono w 110°C przez 20 godzin, wydajność wyniosła 75%.

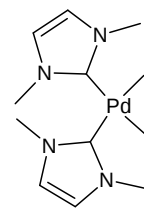
Obecnie badania nad udoskonaleniem reakcji sprzęgania Stillego sprowadzają się głównie do poszukiwań układów katalitycznych umożliwiających złagodzenie warunków reakcji oraz umożliwiających zastosowanie jako substratów chlorków arylowych, które są tańsze i łatwiej dostępne niż bromki i jodki¹²¹. Układy katalityczne aktywne w sprzęganiu chlorków arylowych bazują przede wszystkim na rozbudowanych ligandach fosfinowych (patrz punkt 2.2.5.1).

W ostatnich latach można zauważyć również duże zainteresowanie tzw. „palladacyklami” (przykłady na rysunku 5) i palladowymi kompleksami NHC (NHC = *N-heterocyclic carbene*, przykład na rysunku 6) jako efektywnymi katalizatorami w reakcjach sprzęgania (głównie w reakcji Hecka)^{139,140}. Ich zastosowanie często zwiększa szybkość reakcji i pozwala sprzęgać mniej aktywne substraty, tj. chlorki aryłowe. W reakcjach Stillego kompleksy te nie są jednak zbyt szeroko stosowane.



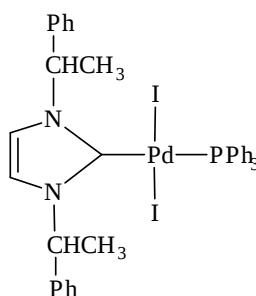
R= *o*-Tol, Ph, Cy, *t*-Bu, Mes

RYSUNEK 5.



RYSUNEK 6.

Kompleks NHC przedstawiony na rysunku 7 zastosowano do sprzęgania fenylotributylocyny z *p*-bromoacetofenonem¹⁴¹. Reakcja prowadzona przez 17 godzin w 110°C w toluenie przebiegła ze 100-procentową wydajnością (GC). Zmiana podstawników przy atomach azotu oraz fosfiny w katalizatorze wpłynęły niekorzystnie na reakcję, obniżając wydajność nawet do 9% (dla PCy₃). *p*-Chloroacetofenon natomiast ulegał analogicznej reakcji z wydajnością tylko 4%.



RYSUNEK 7.

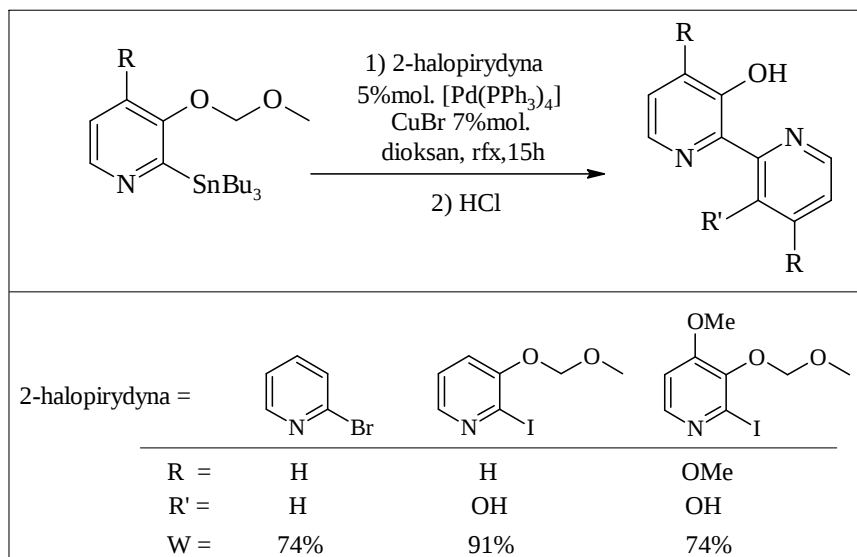
W opisanych w literaturze reakcjach sprzęgania pochodnych pirydyny stosuje się zwykle tradycyjny prekursor katalizatora: [Pd(PPh₃)₄], który jest stosunkowo drogi i nietrwały na powietrzu, w związku z czym jego zastosowanie jest niewygodne. W przypadku tych konkretnych substratów brak jest studiów nad wpływem układów katalitycznych na reakcję.

2.2.5.3. Dodatki stosowane w reakcji Stillego

Często w syntezie metodą Stillego stosuje się różne dodatki i kokatalizatory (między innymi CuI, LiCl, CsF), mające na celu zwiększenie szybkości reakcji lub zwiększenie wydajności pożądanego produktu.

Sole miedzi(I) (głównie CuI), stosowane czasem jako dodatek także w sprzęganiu pirydyn⁸⁹, przyspieszają reakcje sprzęgania. Korzystny wpływ obecności soli miedzi(I)

w mieszaninie reakcyjnej na szybkość reakcji sprzęgania został po raz pierwszy zauważony przez Liebeskinda i współpracowników¹⁴². Od tej pory dodatek soli Cu(I) zastosowano z powodzeniem w syntezie metodą Stillego wielu układów¹⁴³⁻¹⁴⁵, także w syntezie pochodnych pirydyny (schemat 2.31)⁸⁹.



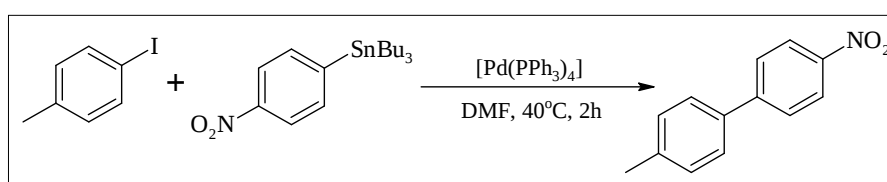
SCHEMAT 2.31.

Mechanizm działania Cu(I) nie jest do końca poznany. Początkowo przypuszczano, że w cyklu reakcyjnym, w polarnych rozpuszczalnikach, zachodzi wpierw transmetalacja Sn/Cu i tworzy się związek miedzioorganiczny. Związek taki miałby ulegać następnie transmetalacji Cu/Pd z dużo większą szybkością niż transmetalacja Sn/Pd^{142,143}. Jednakże Espinet⁹⁹ na podstawie swoich badań wysunął inną hipotezę – według niego CuI wychwytuje część ligandów L (zwykle PPh₃) uwolnionych podczas etapu utleniającej addycji halogenku aryłowego do [PdL₄]. Efekt przyspieszenia jest dużo bardziej widoczny dla L = PPh₃ niż AsPh₃⁹⁹. Obydwa mechanizmy działania CuI są jednak możliwe w zależności od warunków reakcji. Stwierdzono także, że dodatek CuI może wpływać też na regioselektywność reakcji¹⁴³, przy czym efekt ten występuje jedynie, gdy reakcję prowadzi się w rozpuszczalnikach polarnych, takich jak DMF.

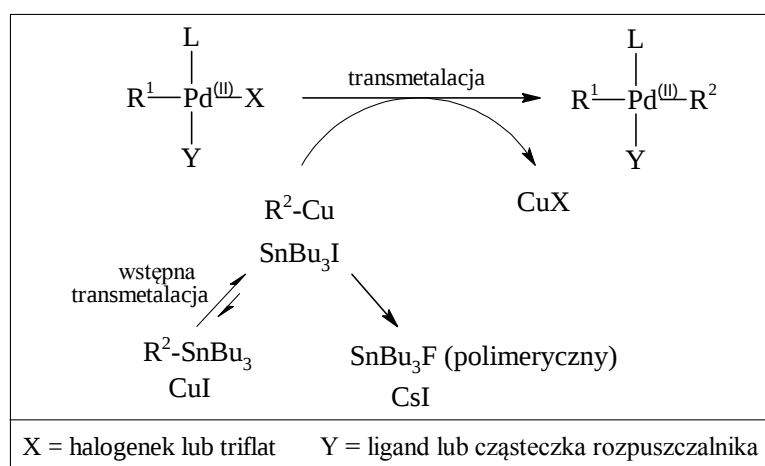
Czasem w reakcji Stillego stosuje się dodatek fluorku cezu (lub innych fluorków, np. TBAF) jako aktywatora stannanu. Już Stille i Scott¹³⁰ zaobserwowali, że dodatek TBAF przyspiesza reakcję sprzęgania triflatu 4-*tert*-butylocykloheksenylu z winylotributylocyną. Uważa się, iż anion fluorkowy koordynuje cynę, przy czym tworzy się bardziej nukleofilowy, pentakoordynacyjny kompleks, co powoduje przyspieszenie transmetalacji^{146,147}. Dzięki zastosowaniu CsF można użyć w reakcji Stillego jako reagentów niektórych mniej aktywnych

związków cyny. Dodatek CsF zastosowano m.in. w układzie katalitycznym dla sprzęgania chlorków arylowych ze stannanami, wśród nich 1-chloro-4-metoksybenzenu z 2-tributylostan-nylopirydyną¹²¹ (schemat 2.27).

Dodanie zarówno CuI, jak i CsF, może jeszcze bardziej podnieść wydajność reakcji¹⁴⁷. Baldwin i współpracownicy uzyskali w ten sposób bardzo dobre wyniki sprzęgania w łagodnych warunkach, znacznie lepsze niż wyniki dla reakcji z zastosowaniem tylko jednego z tych dodatków. Produkt reakcji przedstawionej na schemacie 2.32 otrzymano z wydajnością jedynie 2% bez udziału dodatków, natomiast dodatek 2 eq CsF podniósł wydajność do 8%, dodatek 20% CuI – do 46%, zaś zastosowanie łącznie obu dodatków doprowadziło do uzyskania prawie ilościowej wydajności (98%). Tłumacząc ten pozytywny efekt, zaproponowali mechanizm reakcji (schemat 2.33), gdzie pierwszym etapem byłaby odwracalna transmetalacja Sn/Cu. Wymiana jodu na fluor w powstającym jodku tributylocyny przesuwalaby równowagę wstępnej transmetalacji w pożądanym kierunku. Fluorek tributylocyny tworzy bowiem nierozpuszczalne, polimeryczne struktury.



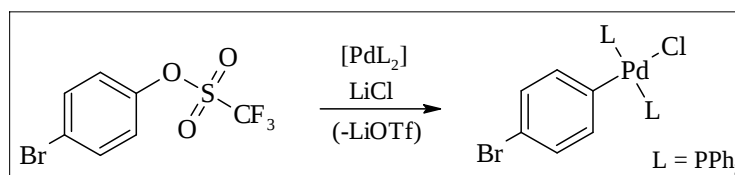
SCHEMAT 2.32.



SCHEMAT 2.33.

Przy zastosowaniu triflatów jako reagentów elektrofilowych, do środowiska reakcji wprowadza się bardzo często chlorek litu (w ilościach stechiometrycznych). W wielu przypadkach powoduje to przyspieszenie reakcji i ograniczenie tworzenia się produktu homosprzęgania związku stannyłowego¹⁴⁸. Przypuszcza się, że chlorek jest potrzebny do

utworzenia kompleksu z aktywnym wiązaniem Pd-Cl (schemat 2.34¹⁴⁹) w miejsce mało aktywnego kompleksu z wiązaniem Pd-O (Pd-OTf), co przyspiesza etap transmetalacji^{130,133,149}.



SCHEMAT 2.34.

Okazuje się jednak, że dodatek LiCl przy sprzęganiu triflatów nie zawsze jest potrzebny, a czasami nawet inhibuje reakcję; jego działanie zależne jest od użytego rozpuszczalnika i zastosowanych ligandów¹⁵⁰.

Dodatek LiCl bywa również wprowadzany do reakcji sprzęgania związków stannylowych z halogenkami aryli. Fujita i współpracownicy badali reakcję sprzęgania 4-tributylostannylopirydyny z mono-, di- i tribromobenzenem, w obecności nadmiaru LiCl i przy jego braku¹³³. Okazało się, że dodatek LiCl znacząco podniósł wydajność syntezy. Mechanizm działania chlorku litu w tym przypadku nie był jednak badany. W literaturze można znaleźć przykłady syntezy pochodnych bipirydyny w obecności LiCl, jednak autorzy nie uzasadniają przyczyn, dla których zastosowali tego rodzaju dodatek^{118,151,152}.

2.2.5.4. Rozpuszczalniki stosowane w reakcji Stillego

Najczęstszym rozpuszczalnikiem stosowanym w reakcji sprzęgania pirydyn metodą Stillego jest toluen. Jednak powszechnie używane są też inne rozpuszczalniki, takie jak ksylen^{108,116,125,153,154}, DMF^{102,106,125,155,156}, THF^{106,122,125} czy dioksan^{89,107,125}. Stosuje się rozpuszczalniki bezwodne i odtlenione pomimo tego, że ślady wody i powietrze mogą przyspieszać reakcję¹¹⁷. Obecność tlenu może jednak wpływać niekorzystnie na selektywność reakcji (sprzyja powstawaniu produktów homosprzęgania¹⁴⁸). Reakcję prowadzi się najczęściej w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, czas reakcji wynosi od około 12 godzin (a nawet 7 godzin – w ksylenie) do kilku dni.

Rodzaj rozpuszczalnika oraz temperatura reakcji mają wpływ na efektywność syntezy. Na przykład reakcja sprzęgania 2-trimetylostannylopirydyny z 2-chloropirydino-4-karboksylationem metylu przebiegająca w *m*-ksylenie (135°C) przez 12 godzin dała wydajność 52% przy braku symetrycznego produktu ubocznego, podczas gdy wydajność tej samej reakcji prowadzonej w dioksanie (100°C) przez 20 godzin wyniosła 46% (wydajność

produktu ubocznego: 21%), a w tetrahydrofuranie (68°C) przez 36 godzin – tylko 21%, z wydajnością produktu ubocznego 8%¹²⁵.

Sprzęganie 2-tributylostannylo-6-chloropirydyny z 2-bromopirydyną w toluenie (w temperaturze wrzenia) przez 12 godzin przebiegło z wydajnością produktu tylko 20%, podczas gdy ta sama reakcja przebiegająca w ksylenie (temperatura wrzenia, 12 h) dała wydajność 60%. Jednak podobny eksperyment przeprowadzony dla sprzęgania 2-tributylostannylo-6-chloropirydyny z jodkiem fenylu dał podobne wyniki dla obu tych rozpuszczalników (58% wydajności w toluenie, 60% w ksylenie)¹¹⁵.

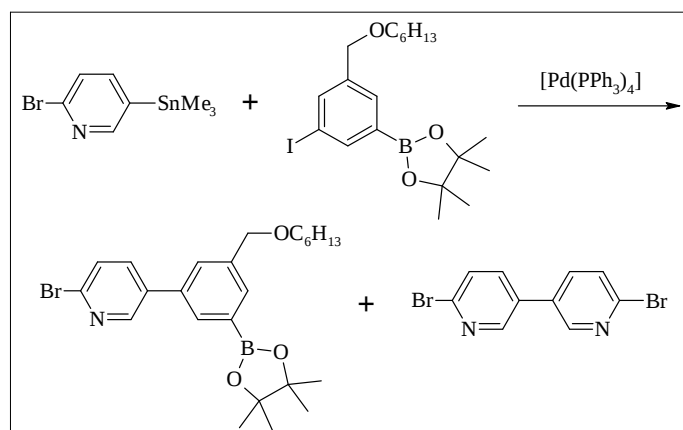
Znane są również przypadki prowadzenia reakcji Stillego w nietypowych dla tej reakcji rozpuszczalnikach. Na przykład Wolf¹⁵⁷ opisał efektywną metodę sprzęgania z użyciem chlorków i bromków arylowych w wodzie, z udziałem rozpuszczalnego katalizatora $[(t\text{-Bu})_2\text{P}(\text{OH})]_2\text{PdCl}_2$. Otrzymano w ten sposób m.in. 2-fenyl-6-metylopirydynę z wydajnością 61%.

2.2.5.5. Niekorzystne procesy zachodzące w środowisku reakcji

Homosprzęganie stannyłowej pochodnej

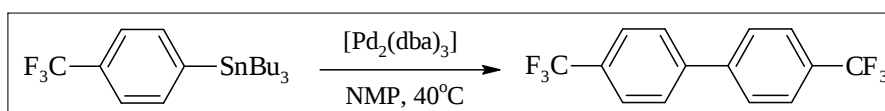
Homosprzęganie stannanów prowadzące do symetrycznych produktów zachodzi zawsze wtedy, gdy jako prekursor katalizatora zastosuje się kompleks palladu(II) (zobacz punkt 2.2.5.7). Jednak ilości produktów homosprzęgania powstających w tym procesie są niewielkie, odpowiadające ilości katalizatora. Znane są jednak przypadki reakcji, w których produkt homosprzęgania tworzy się na większą skalę^{117,119,148}.

Miedzy innymi Lehmann i Schlüter¹¹⁹ zaobserwowali powstawanie 6,6'-dibromo-3,3'-bipirydyny w reakcji przedstawionej na schemacie 2.35, reakcja uboczna spowodowała obniżenie wydajności pożądanego produktu do 44%.



SCHEMAT 2.35.

Farina i współpracownicy¹⁴⁸ prowadzący badania nad reakcją triflatu 4-acetylofenylu z fenylotributylocyną zaobserwowali tworzenie się w niektórych przypadkach bifenyłu w warunkach reakcji ($[\text{Pd}_2(\text{dba})_3] + \text{PPh}_3$ lub AsPh_3 , LiCl , dioksan lub NMP, 65°C) w ilościach do 36%. W związku z tym przeprowadzono próby homosprzęgania (*p*-trifluorometylofenylo)tributylocyny w obecności $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ jako katalizatora, w NMP w 40°C (schemat 2.36). Produkt homosprzęgania po 24 godzinach utworzył się z wydajnością 80%. W mieszaninie poreakcyjnej zaobserwowano obecność $\text{Bu}_3\text{SnOSnBu}_3$, co sugeruje rolę tlenu w tej reakcji. Ponadto wykazano, że bardzo dokładne usunięcie tlenu ze środowiska reakcji hamuje homosprzęganie (wydajność bifenyłu wyniosła poniżej 5%). Dodatek liganda zewnętrznego spowodował zmniejszenie szybkości tej reakcji, przy czym bardziej donorowy PPh_3 hamował reakcję w większym stopniu niż AsPh_3 . Reakcja sprzęgania nie zachodziła w obecności inicjatorów rodnikowych (AIBN) zamiast kompleksu palladu, co wyklucza rodnikowy mechanizm homosprzęgania. Autorzy przypuszczają, że pierwszym etapem w cyklu katalitycznym homosprzęgania jest utleniająca addycja palladu do wiązania C-Sn.



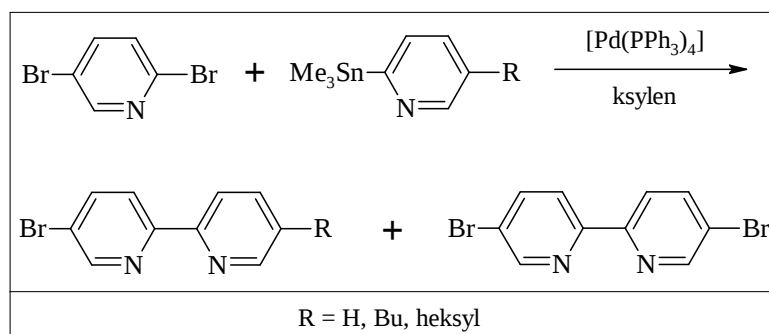
SCHEMAT 2.36.

Istnieją również doniesienia literaturowe dotyczące homosprzęgania 2-tributylostannylopirydyny. Odnotowali je Liebeskind i współpracownicy¹⁵⁸, prowadząc reakcje sprzęgania połączone z przegrupowaniem, prowadzące do pochodnych chinolizynonu. Syntezy te polegały na ogrzewaniu 2-tributylostannylopirydyny z pochodnymi 4-chlorocyklobutenonu we wrzącym toluenie, w obecności układu katalitycznego $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3] + 4 \text{ P}(2\text{-furyl})_3$. Jako produkt niepożądany uzyskiwano 2,2'-bipirydynę z wydajnościami 17-53% (w zależności od substratu).

Homosprzęganie halogenków pirydylowych

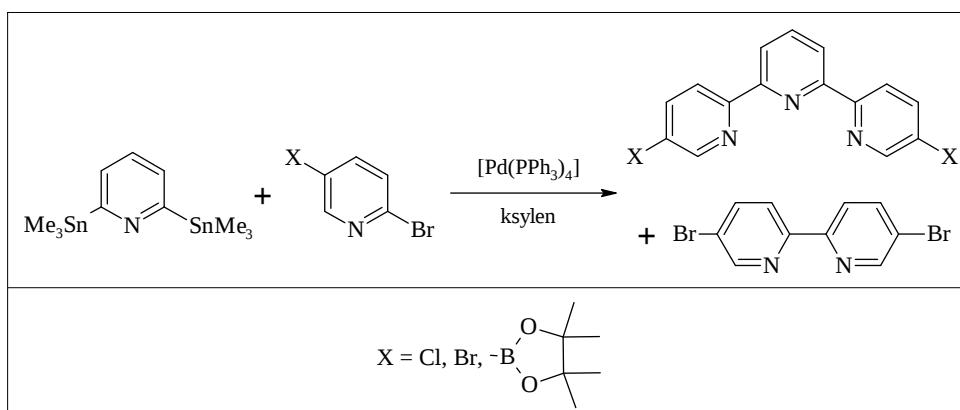
Homosprzęganie halogenków arylowych obserwowano dość często w warunkach reakcji Stillego^{108,113,121}. Ponadto, reakcja ta towarzyszy również innym reakcjom katalizowanym kompleksami palladu^{95,159}.

Pewna ilość 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydyny tworzyła się m.in. podczas sprzęgania 2,5-dibromopirydyny z pochodnymi 2-trimetylostannylopirydyny (schemat 2.37)¹⁰⁸.



SCHEMAT 2.37.

Podobną reakcję uboczną zaobserwowali Schlüter i współpracownicy¹¹³ – obok oczekiwanej terpirydyny powstała również bipirydyna (schemat 2.38).



SCHEMAT 2.38.

Czynnikiem redukującym Ar-X do Ar-Ar jest w tych reakcjach prawdopodobnie kompleks Pd(0), który może się zregenerować dzięki obecności w mieszaninie reakcyjnej związku metaloorganicznego⁷⁰.

W ostatnich latach rośnie zainteresowanie metodami syntezy biaryli opartymi na katalizowanych metalami przejściowymi reakcjach homosprzęgania halogenków arylowych, przy czym jako czynniki redukujące Pd(II) stosuje się 2-propanol, pochodne kwasu mrówkowego⁷⁰, a nawet kwas askorbinowy¹⁶⁰.

Alkilowanie

Jako reagenty nukleofilowe w reakcji Stillego stosuje się zwykle pochodne trimetylo- lub tributylostannyłowe. W przypadku zastosowania jako reagenta związku typu SnArR_3 (gdzie R jest grupą alkilową) przeniesiony zostaje podstawnik aromatyczny, gdyż grupy aryłowe ulegają tej reakcji z większą szybkością niż alifatyczne. Zatem tylko jeden z czterech

podstawników w stannanie wchodzi w sprzęganie, gdyż związki typu SnXR_3 (X – halogen), będące produktem reakcji, reagują znacznie wolniej¹⁰⁰.

Istnieją jednak przykłady reakcji sprzęgania arylotrialkilocyny z triflatami aryłowymi, w których produktem ubocznym jest produkt przeniesienia grupy alkilowej^{117,148,149}. Podstawnik w pozycji *orto* w arylotributyllocynie sprzyja przeniesieniu grupy butylowej w reakcji sprzęgania z triflatami lub chlorkami aryli^{121,148}. Selektywność zależy od rozpuszczalnika, liganda zewnętrznego, dodatku LiCl. Stwierdzono również, że przeniesienie grupy metylowej zachodzi szybciej niż przeniesienie grupy butylowej¹⁴⁸. Zaobserwowano też, że dodatek soli miedzi(I) jako kokatalizatora poprawia w tym przypadku selektywność¹¹⁷.

Nie znaleziono jednak w literaturze przykładu wystąpienia tej reakcji ubocznej przy syntezie pochodnych pirydyny.

Destannylowanie

Destannylowanie jest rzadziej spotykaną w literaturze reakcją uboczną. Reakcję destannylowania zaobserwowano m.in. podczas sprzęgania 2-tributyllostannylo-4-(pirolidyn-1-ylo)pirydyny z 2-chloro-4-(pirolidyn-1-ylo)pirydyną¹⁶¹. Destannylowanie przebiega prawdopodobnie wskutek obecności w środowisku reakcji śladów wody lub kwasów. Chociaż organostannany są na ogół stabilne hydrolitycznie, jednak w przypadku zastosowania stannylowych pochodnych bogatych w elektrony aryli lub heteroaryli, destannylowanie może być pewnym problemem¹¹⁷.

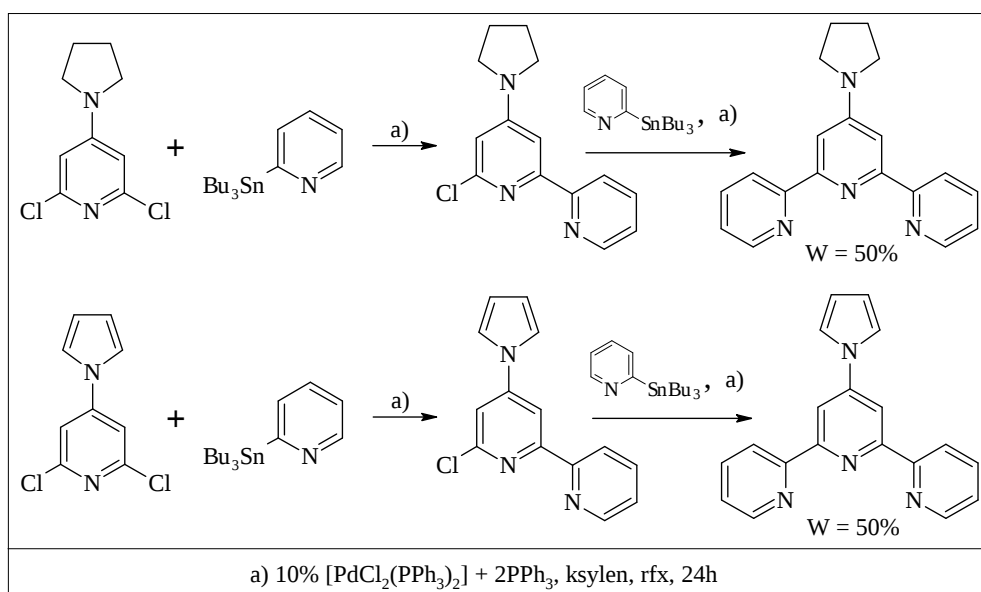
Hydrodehalogenacja

W trakcie reakcji Stillego obserwuje się niekiedy reakcję redukcji organicznego elektrofila^{117,121,161}. Ten typ reakcji ubocznej stwierdzono m.in. w przypadku 2-chloro- i 2,6-dichloro-4-(pirolidyn-1-ylo)pirydyny¹⁶¹. Elektrodonorowy, pirolidynowy podstawnik zmniejsza reaktywność powyższych halogenków w reakcji sprzęgania, w związku z czym ulegają one głównie redukcji¹⁶¹.

Zatrzymanie reakcji syntezy terpirydyny na pierwszym etapie

Synteza pochodnych terpirydyny wiąże się z połączeniem ze sobą trzech jednostek pirydynowych. Czasem zdarza się jednak, że reakcja zatrzymuje się na etapie sprzęgnięcia dwóch jednostek pirydynowych. Problem taki zaobserwowano m.in. podczas sprzęgania 2,6-

dichloro-4-(1-pirolilo)pirydyny¹⁶² oraz 2,6-dichloro-4-(pirolidyn-1-ylo)pirydyny¹⁶¹ z 2-tributylostannylopirydyną (schemat 2.39). Nawet zastosowanie nadmiaru stannanu nie dało pożądanego efektu. Aby otrzymać pochodną terpirydyny, reakcję prowadzono w dwóch etapach; otrzymaną pochodną bipirydyny bez wydzielania (jedynie po przesączeniu i odparowaniu rozpuszczalnika) poddano reakcji z kolejną porcją stannanu, w takich samych jak w pierwszym etapie warunkach.



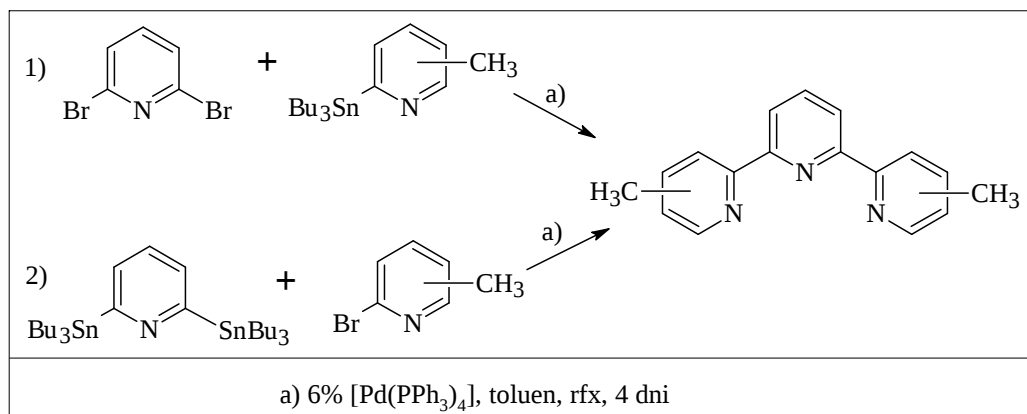
SCHEMAT 2.39.

Autorzy przypuszczają, że problem wynika z właściwości chelatujących bipirydyny, która, powstając, kompleksuje Pd, inhibując dalszą reakcję^{154,162}.

Podobny problem wynikł podczas sprzęgania 2,6-dibromopirydyny z 2-tributylostanilo-4-(dimetyloamino)pirydyną¹⁵⁴. W tym przypadku zwiększono wydajność pożądanego produktu z 10% do 50% zwiększając stężenie katalizatora z 5% do 25% mol. Natomiast przedłużenie czasu reakcji do 90 godzin nie dawało efektów.

Czasem problemu zatrzymania się reakcji na etapie bipirydyny można uniknąć zmieniając strategię syntezy. 6,6'-Dimetyloterpirydynę można otrzymać dwoma drogami, jak na schemacie 2.40¹²⁴. Reakcja 1) na schemacie daje mieszaninę produktów, w tym głównie 6-bromo-6'-metylobipirydynę. Autorzy przypuszczają, że zatrzymanie się procesu na pierwszym etapie spowodowane jest sterycznym i elektronowym wpływem pierścienia pirydynowego przy węglu C-6, co redukuje aktywność bromku aryłowego. Zastosowanie drogi 2) (schemat 2.40) daje lepsze efekty (produkt otrzymano z wydajnością 43%, przy czym nie obserwowano zatrzymania się reakcji na pierwszym etapie). Dla reagentów z podstawnikami metylowymi w innych pozycjach uzyskano zupełnie inne wyniki reakcji –

4,4''-dimetyloterpirydynę otrzymano na drodze 1) z wydajnością 50%, a na drodze 2) – z wydajnością 52%, natomiast 5,5''-dimetylopochodną z wydajnościami odpowiednio 90 i 69%.



SCHEMAT 2.40.

Kompleksowanie palladu przez produkty reakcji

Zastosowanie omawianych tu reakcji sprzęgania wiąże się z użyciem jako katalizatorów metali przejściowych, które w przypadku syntezy związków o właściwościach chelatujących, takich jak oligopirydyny, mogą zostać skompleksowane przez produkty. Zjawisko to może mieć swoje odbicie w niskiej wydajności reakcji^{154,162} (patrz wyżej), lub w problemach z wydzieleniem produktu¹⁰⁹. Z tego względu korzystne jest stosowanie niskich stężeń katalizatora.

2.2.5.6. Wydzielanie produktów

W mieszaninie poreakcyjnej oprócz pożądanego produktu reakcji (pochodnej bipirydyny lub terpirydyny) występuje wiele innych składników, od których trzeba oddzielić produkt. Zazwyczaj największe problemy związane są z pozbyciem się związków cyny, zwłaszcza pochodnych butylowych. Podczas gdy $SnClMe_3$ jest rozpuszczalny w wodzie i raczej lotny, $SnClBu_3$ jest nierozpuszczalny w wodzie a ponadto mało lotny i rozpuszczalny w większości rozpuszczalników organicznych. Rozdział na kolumnie chromatograficznej na żelu krzemionkowym jest trudny ze względu na tendencję $SnClBu_3$ do „ciągnięcia się” na kolumnie¹⁶³.

Poza tym, w mieszaninie występuje także katalizator – w roztworze lub w postaci czerni palladowej, ligandy oraz, ewentualnie, inne niż pożądaný produkt pochodne pirydyny – substraty lub produkty reakcji ubocznych.

Rozłożony do czerni palladowej katalizator bardzo często jest usuwany poprzez sączenie przez celit. Dalsze przerabianie mieszaniny poreakcyjnej (po odparowaniu rozpuszczalnika) bardzo często sprowadza się do chromatografii kolumnowej (na tlenku glinu^{44,125,156,164,165} lub na żelu krzemionkowym^{106,107,110,152}). Ten sposób wydzielania produktu sprzęgania stosowany jest najczęściej w przypadku bardziej skomplikowanych pochodnych pirydyny.

Pochodne pirydyny, jako związki zasadowe, mogą być również wydzielane z roztworu poreakcyjnego poprzez ekstrakcję kwasem solnym. Przemycie ekstraktu chlorkiem metylenu pozwala na usunięcie związków cyny. Neutralizacja roztworu chlorowodorków, a następnie ekstrakcja chlorkiem metylenu, suszenie i odparowanie rozpuszczalnika mogą dać w efekcie surowy produkt reakcji¹⁶³. Sposób ten jest często stosowany przy wydzielaniu pochodnych pirydyny^{43,124,154,163,166,167}. Czynnikiem neutralizującym może być 10% roztwór amoniaku^{124,154,166}, wodorowęglan sodu^{43,167} lub NaOH¹⁶³; używane środki suszące to MgSO₄^{43,154,163,167} i Na₂SO₄^{124,166}. Podczas ekstrakcji kwasem do fazy wodnej przechodzą oligopirydyny, lecz pochodne pirydyny (2,5-dibromopirydyna) – niekoniecznie¹⁵⁵. Sposób ten jednak nie jest skuteczny dla każdej pochodnej pirydyny, te zawierające podstawniki zmniejszające rozpuszczalność chlorowodorków zwykle nie roztwarzają się w kwasie solnym, niektóre mogą ulegać nawet destrukcji w tych warunkach.

Jednym ze sposobów pozbycia się organicznych związków cyny z mieszaniny poreakcyjnej jest przemycie jej 1M roztworem wodnym NaOH. Stwierdzono, że przemycie eterowego roztworu bromotributylocyny 1M roztworem NaOH poskutkowało otrzymaniem emulsji zawierającej mieszaninę SnBu₃OH i Bu₃SnOSnBu₃, które to związki nie są eluowane na żelu silikonowym mieszaniną octan etylu/heksan i w związku z tym mogą być oddzielone przez filtrację przez żel silikonowy¹⁶⁸. Metoda ta znalazła również zastosowanie do wydzielania pochodnych bipirydyny^{108,153}.

Chlorki, bromki i jodki trialkilocyny są rozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych, w przeciwieństwie do fluorków, które są polimerycznymi związkami o wysokich temperaturach topnienia, nierozpuszczalnymi ani w rozpuszczalnikach organicznych, ani w wodzie¹⁶⁹. Fluorki tworzą się łatwo z pozostałych halogenków w wyniku prostej ekstrakcji roztworu poreakcyjnego wodnym roztworem KF, dzięki czemu związki cynoorganiczne mogą być łatwo oddzielone w wyniku filtracji. Sposób ten zastosowano do wydzielenia niektórych pochodnych bipirydyny^{113,119,151,170}.

Synteza pochodnych bipirydyny i terpirydyny w reakcjach sprzęgania ma pewną wadę, mianowicie te akurat produkty reakcji mogą kompleksować obecne w roztworze reakcyjnym

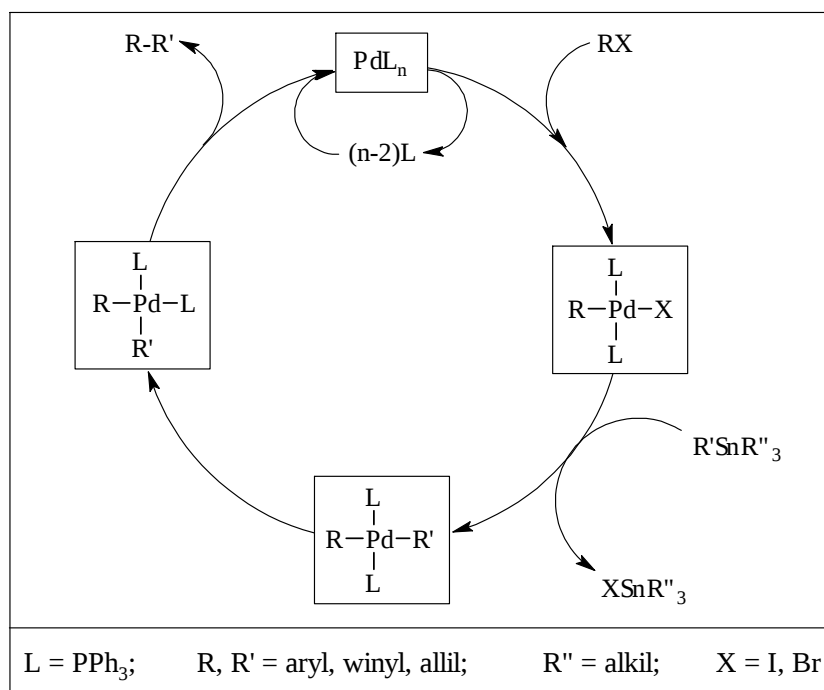
atomy metali (pochodzące od katalizatora lub reagentów)¹⁰⁹. Niektóre procedury przerabiania mieszaniny poreakcyjnej, także w przypadku sprzęgania Stillego, zawierają więc etap ekstrakcji roztworem soli sodowej EDTA^{108,129,171}, pozwalający usunąć skompleksowane metale.

Oczyszczanie otrzymanych w reakcji Stillego pochodnych bipyridyny i terpirydyń odbywa się najczęściej metodą chromatografii kolumnowej lub krystalizacji, rzadziej sublimacji¹⁵⁵.

2.2.5.7. Mechanizm reakcji Stillego

Szybkość reakcji Stillego zależy od warunków prowadzenia reakcji, stosowanego prekursora katalizatora, ligandów zewnętrznych, rozpuszczalnika i substancji pomocniczych (np. CuI, CsF), które mogą przyspieszać etap limitujący. Jednak dla różnych reagentów dany układ reakcyjny może być mniej lub bardziej korzystny. Mitchell¹⁷² stwierdził, że nie ma tu idealnego systemu, lecz każda reakcja potrzebuje optymalizacji.

Klasyczny mechanizm reakcji zaproponowany przez Stillego¹⁰⁰ przedstawiony został na schemacie 2.41.



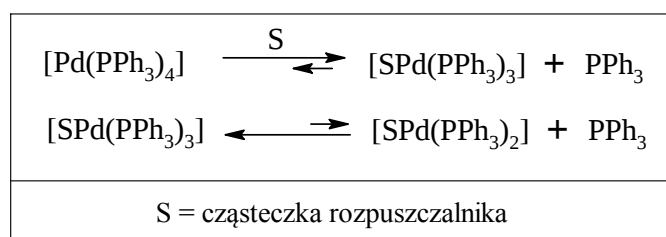
SCHEMAT 2.41. Mechanizm reakcji Stillego.

Pierwszym etapem reakcji jest utleniająca addycja organicznego elektrofila RX do Pd, kolejne etapy to transmetalacja, izomeryzacja i redukująca eliminacja. Szczegóły tego

mechanizmu są jednak ciągle dyskutowane¹³². Uważa się, że w niektórych przypadkach etapem limitującym szybkość reakcji sprzęgania jest utleniająca addycja, jednak, w zależności od reagentów i warunków reakcji, takim etapem może być też transmetalacja, a nawet redukująca eliminacja¹³².

Ustalono, że aktywnym katalitycznie kompleksem ulegającym utleniającej addycji jest kompleks palladu(0) o niskiej liczbie koordynacyjnej, tj. $[\text{PdL}_2]$ (gdzie $\text{L} = \text{PPh}_3$ lub inna fosfina)¹³⁴. Forma aktywna katalizatora, która powstaje w roztworze reakcyjnym, może być generowana zarówno z kompleksów $\text{Pd}(0)$, jak i z kompleksów $\text{Pd}(\text{II})$. Okazuje się, że katalizatory generowane z różnych kompleksów i ligandów mają różną aktywność w reakcji utleniającej addycji, przy czym ważna jest nie tylko struktura liganda fosfinowego, lecz istotne są również inne ligandy obecne w prekursorze. Wśród kompleksów $\text{Pd}(0)$ najczęściej stosuje się jako prekursor $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, czasem również $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ lub $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ z dodatkiem fosfiny jako liganda zewnętrznego. Mieszaniny $[\text{Pd}(\text{dba})_2] + 2\text{L}$ lub $[\text{Pd}(\text{dba})_2] + 4\text{L}$ nie dają jednak odpowiednio PdL_2 i PdL_4 , lecz okazuje się, że utleniająca addycja jodku fenylu do kompleksów generowanych z $[\text{Pd}(\text{dba})_2] + n \text{PPh}_3$ zachodzi wolniej niż do kompleksów powstałych z $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ ¹³². Stwierdzono, że szereg reaktywności w THF i DMF przedstawia się tutaj następująco: $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4] > [\text{Pd}(\text{dba})_2] + 2\text{PPh}_3 > [\text{Pd}(\text{dba})_2] + 4\text{PPh}_3$.

Kompleks $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ ulega w środowisku reakcji dysocjacji, głównie do kompleksu zawierającego w swojej strukturze 3 cząsteczki fosfiny. Powstały związek oddysocjowuje kolejną cząsteczkę fosfiny, jednak reakcja ta zachodzi w niewielkim stopniu i kompleks $[\text{PdL}_2]$, będący właściwym katalizatorem, jest obecny w środowisku reakcji tylko w niewielkich stężeniach (schemat 2.42)¹³².

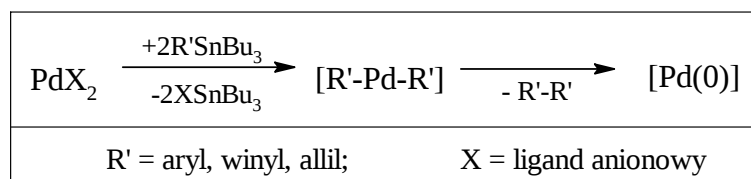


SCHEMAT 2.42.

W przypadku układów składających się z $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ i fosfiny powstają głównie następujące kompleksy: $[\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2]$ w reakcji $[\text{Pd}(\text{dba})_2] + 2\text{PPh}_3$ oraz mieszanina $[\text{Pd}(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2]$ i $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3]$ w reakcji $[\text{Pd}(\text{dba})_2] + 4\text{PPh}_3$. Kompleks $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]$ tworzy

się jedynie w ilościach śladowych, stąd stosunkowo niska szybkość reakcji utleniającej addycji w przypadku tych układów¹³².

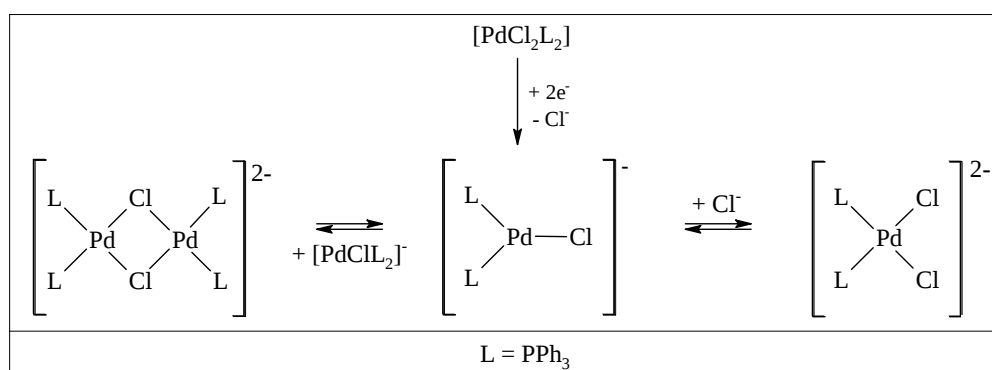
Prekursorem kompleksów Pd(0) mogą być również kompleksy palladu(II), które ulegają redukcji pod wpływem związku cynoorganicznego. Reakcja redukcji zachodzi tak, jak to przedstawiono na schemacie 2.43⁹⁹. Jednak w odniesieniu do większości reakcji sprzęgania, nie można jednoznacznie stwierdzić, że redukcja palladu(II) zachodzi ilościowo, gdyż nie ma na to dowodów¹³⁶. Najczęściej stosowanym kompleksem Pd(II) jest [PdCl₂(PPh₃)₂].



SCHEMAT 2.43.

Amatore i Jutand¹³² badali mechanizm utleniającej addycji do jodku fenylu kompleksów palladu generowanych z różnych związków palladu w THF i DMF. Okazuje się, że w przypadku zastosowania [PdCl₂(PPh₃)₂] jako prekursora, szybkość utleniającej addycji jest około 30 razy większa niż w przypadku zastosowania [Pd(PPh₃)₄], co wskazuje na to, że nadmiarowa fosfina działa jako inhibitor, przesuwając równowagę reakcji jak na schemacie 2.42 (dolna reakcja) w lewo i zmniejszając ilość właściwego katalizatora.

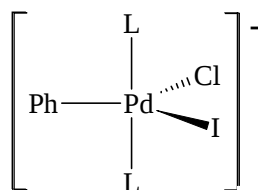
Stwierdzono, że [PdCl₂(PPh₃)₂] po elektrochemicznej redukcji w roztworze THF tworzy trzy kompleksy anionowe ulegające utleniającej addycji (schemat 2.44), z których w największym stężeniu występuje [PdCl(PPh₃)₂]⁻.



SCHEMAT 2.44.

Zaproponowano, że utleniająca addycja PhI do [PdCl(PPh₃)₂]⁻ prowadzi do powstania pentakoordynacyjnego kompleksu (rysunek 8), który następnie ulega transmetalacji. Jednak

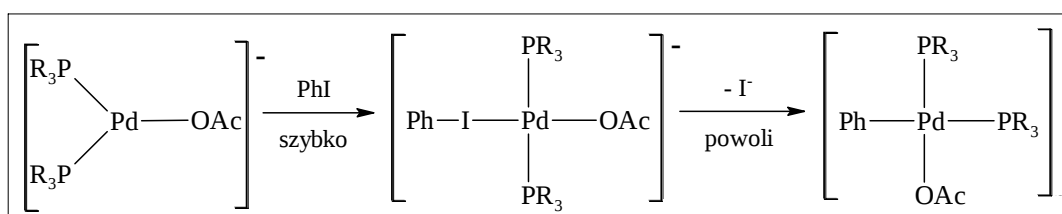
w obecności nadmiaru fosfiny z kompleksu pentakoordynacyjnego tworzy się mniej reaktywny *trans*-[PdIPhL₂] uczestniczący w dalszych etapach reakcji sprzęgania.



RYSUNEK 8.

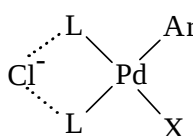
Amatore i Jutand badali również mechanizm utleniającej addycji w przypadku zastosowania jako prekursora układu [Pd(OAc)₂] + nPPh₃ (stosowanego często do reakcji Hecka). Ustalono, że również tutaj reaktywną formą jest kompleks anionowy [Pd(OAc)(PPh₃)₂]⁻, a reakcja zachodzi szybciej dla układu [Pd(OAc)₂] + 2 PPh₃ niż dla układu [Pd(OAc)₂] + 4 PPh₃¹³².

W celu sprawdzenia prawdziwości mechanizmu utleniającej addycji zaproponowanego przez Amatore i Jutand¹³², zostały wykonane obliczenia kwantowo-mechaniczne (DFT), między innymi przez Goossena i współpracowników¹⁷³ oraz przez Amatore'a i współpracowników¹⁷⁴. Z ich obliczeń wynika, że trikoordynacyjny kompleks anionowy rzeczywiście jest stabilnym produktem przejściowym i może działać jako kompleks, który zapoczątkowuje reakcję sprzęgania. Autorzy nie znaleźli jednak teoretycznego dowodu na istnienie kompleksu pentakoordynacyjnego. Według Goossena¹⁷³ droga utleniającej addycji dla układu [Pd(PR₃)₂(OAc)]⁻ (R=Me, Ph) wygląda jak to przedstawiono na schemacie 2.45.



SCHEMAT 2.45.

Natomiast Amatore i współpracownicy¹⁷⁴, wobec wcześniejszych swoich wyników¹³² zaproponowali, iż struktura produktu addycji ArX do [PdCl₂L₂] wygląda jak to przedstawiono na rysunku 9.



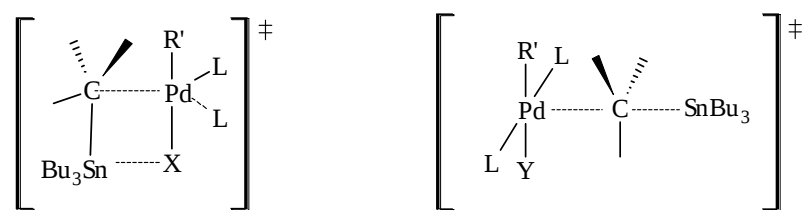
RYSUNEK 9.

Produkt etapu utleniającej addycji przedstawiony został na schemacie 2.41 jako *trans*-[PdRXL₂], jednak, biorąc pod uwagę to, iż reakcja utleniającej addycji jest reakcją uzgodnioną, w pierwszym etapie powinien powstawać izomer *cis*, który jako mniej trwały następnie izomeryzuje do *trans*-[PdRXL₂]⁹⁹. Stwierdzono jednak, że w pewnych warunkach transmetalacji szybciej ulega izomer *cis*, wówczas izomeryzacja *cis-trans* może nie mieć miejsca, a po etapie transmetalacji następuje od razu redukująca eliminacja¹³². Potwierdzają to też obliczenia kwantowo-mechaniczne¹⁷³.

Wiązanie C-Sn charakteryzuje się małą polarnością, co z jednej strony umożliwia szerokie zastosowanie sprzęgania Stillego ze względu na stabilność związków cynoorganicznych i tolerancję w stosunku do różnych grup funkcyjnych, z drugiej strony jednak utrudnia etap transmetalacji tak, że w większości przypadków jest on uważany za etap limitujący szybkość sprzęgania. Mechanizm etapu transmetalacji jest jednak dużo słabiej poznany niż mechanizm utleniającej addycji¹⁷⁵.

Według Fariny i Krishnana¹³¹ zastosowanie ligandów mniej donorowych, takich jak AsPh₃ i P(2-furyl)₃, zwiększa szybkość transmetalacji. Na podstawie swoich badań zaproponowali oni mechanizm, w którym transmetalacji ulega forma [PdRXL] stabilizowana cząsteczką rozpuszczalnika, powstała po oddysocjowaniu liganda od [PdRXL₂]. Według nich szybkość dysocjacji liganda fosfinowego jest kluczowym punktem tego etapu.

Espinet⁹⁹ przedstawił jednak inną propozycję mechanizmu transmetalacji niż „dysocjatywny”, biorąc pod uwagę fakt, że niektóre chiralne stannany reagują z inwersją konfiguracji. Według niego transmetalacja jest procesem bardziej asocjatywnym, z udziałem stanów przejściowych przedstawionych na rysunku 10 – bądź niecyklicznego (wtedy reakcja przebiega z inwersją konfiguracji), bądź cyklicznego (wówczas przebiega z retencją).



Y = X, L lub cząsteczka rozpuszczalnika

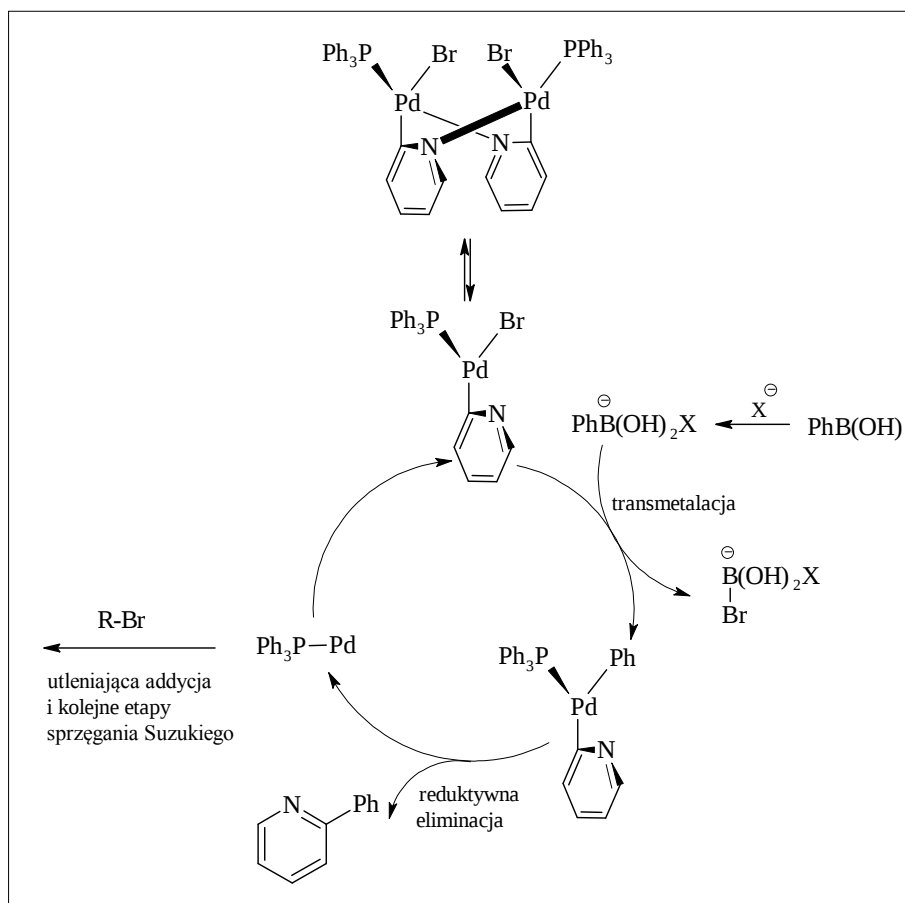
RYСУNEK 10.

Szybkość transmetalacji zależy m.in. od zastosowanego nukleofilowego związku metaloorganicznego (od polarności wiązania C-Sn). Reaktywność stannanów może być zmieniona przez zastosowanie dodatków, np. soli miedzi(I), fluorków (CsF) lub jonu hydroksylowego⁹⁹ (por. rozdział 2.2.5.3).

Mimo, że ligandy *P*-donorowe stosowane w reakcjach sprzęgania stabilizują kompleksy Pd(0) i zapobiegają ich dezaktywacji, w niektórych przypadkach^{125,131} podczas prowadzenia reakcji zaobserwowano wypadanie tzw. „czerni palladowej”, uważanej za nieaktywną katalitycznie¹⁷⁶. Badania nad katalizowanymi palladem reakcjami Hecka i reakcjami karbonylacji halogenków arylowych¹⁷⁶, w których pierwszym etapem jest również utleniająca addycja wykazały, że w przypadku kompleksów pozbawionych ligandów fosfinowych w środowisku reakcji ustala się równowaga pomiędzy monomolekularnymi formami Pd(0), a rozpuszczalnymi, koloidalnymi formami Pd(0) („nanosized Pd”), przy czym obie te formy mogą działać jako aktywne katalizatory w reakcji Hecka i w reakcji karbonylacji halogenków arylowych. Fosfinowe kompleksy palladu mogą również częściowo przechodzić w system koloidalny podczas reakcji katalitycznej. Takie koloidalne systemy katalityczne potrzebują jednak obecności czynników stabilizujących (np. soli amonowych, polimerów), w przeciwnym przypadku następuje dezaktywacja katalizatora, jako rezultat przejścia koloidu w nieaktywną „czern palladową”.

Do stabilizacji katalizatora przyczynia się również nadmiar elektrofila¹⁵⁶. Całkowite przereagowanie elektrofila i, tym samym, brak możliwości zajścia utleniającej addycji może skutkować powstawaniem czerni palladowej. Zwłaszcza w przypadku syntez biegnących w obecności tlenu, wypadnięcie czerni palladowej może sygnalizować zakończenie reakcji¹¹⁷.

Niewiele jest doniesień literaturowych traktujących o mechanizmie reakcji, czy kompleksach przejściowych tworzących się podczas syntezy bipirydyny, możliwe jednak było odnalezienie ciekawych informacji pośrednio związanych z tym tematem. Beeby i współpracownicy¹⁷⁷ ze środowiska reakcji sprzęgania Suzukiego 2-bromopirydyny z kwasem 2,4-difluorofenyloboronowym wyizolowali binuklearny kompleks palladu(II) przedstawiony na schemacie 2.46 u góry. Ten sam kompleks otrzymali następnie w bezpośredniej reakcji [Pd(PPh₃)₄] z 2-bromopirydyną z wydajnością 81%. Kompleks ten, wypróbowany jako prekursor katalizatora w szeregu reakcji sprzęgania Suzukiego aryli, okazał się bardzo efektywnym prekatalizatorem. Dodatkową jego zaletą w stosunku do [Pd(PPh₃)₄] jest jego stabilność na powietrzu. Autorzy artykułu zaproponowali również mechanizm reakcji, w którym opracowany prekursor początkowo rozpada się do monomeru, a następnie (po etapie transmetalacji) redukuje się do kompleksu palladu(0) [Pd(PPh₃)], będącego właściwym katalizatorem (schemat 2.46).



SCHEMAT 2.46.

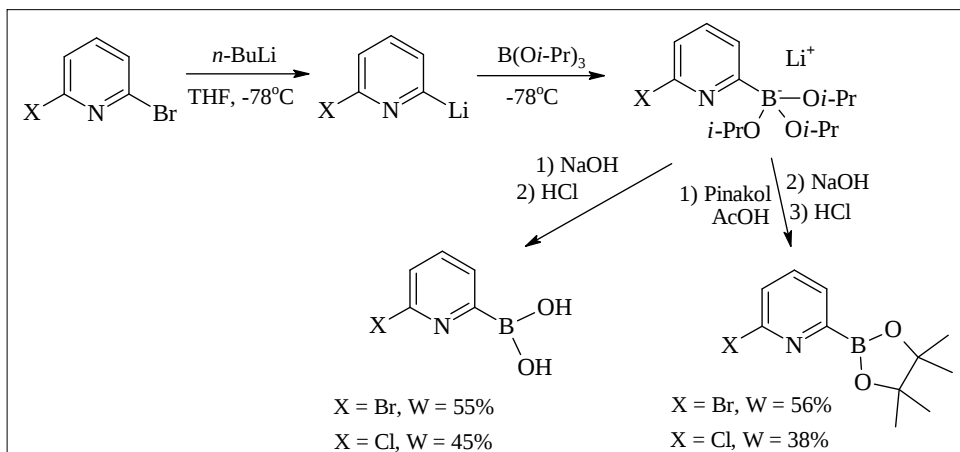
2.2.6. Sprzęganie Suzukiego

Sprzęganie Suzukiego jest powszechnie stosowaną metodą tworzenia wiązań aryl-aryl. Polega na reakcji pomiędzy aromatycznym kwasem lub estrem boronowym a halogenkiem arylu w obecności zasady (K_2CO_3 , $KOAc$), katalizowanej kompleksem palladu. Zaletą tej metody jest stosunkowo niska toksyczność organicznych związków boru.

Chociaż reakcję Suzukiego bardzo często wykorzystuje się do otrzymywania niesymetrycznych związków biarylowych, to jednak przykłady sprzęgania pochodnych układów heterocyklicznych rzadko występują w literaturze¹⁷⁸. Dotyczy to zwłaszcza pochodnych pirydyny. Powodem jest bardzo mała stabilność boronowych pochodnych pirydyny, a szczególnie kwasu i estrów 2-pirydyloboronowych^{165,178-180}. Kilka przykładów takich syntez zostało jednak odnotowanych.

Estry aryloboronowe można otrzymać w reakcji boranów trial kilowych ze związkami Grignarda oraz ze związkami litoorganicznymi, powstającymi w reakcji halogenków

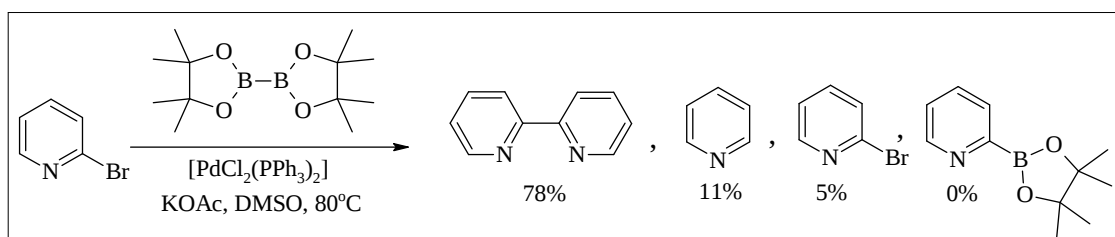
arylowych z butylolitem w niskich temperaturach (schemat 2.47)¹⁸¹. Estry takie można następnie zhydrolizować do kwasów lub poddać transestryfikacji.



SCHEMAT 2.47.

Produkty reakcji podanej na schemacie 2.47 są trwałe, gdy przechowuje się je w temperaturze poniżej 5°C . Ich analogi nie zawierające podstawnika chlorowcowego są mniej trwałe¹⁸¹.

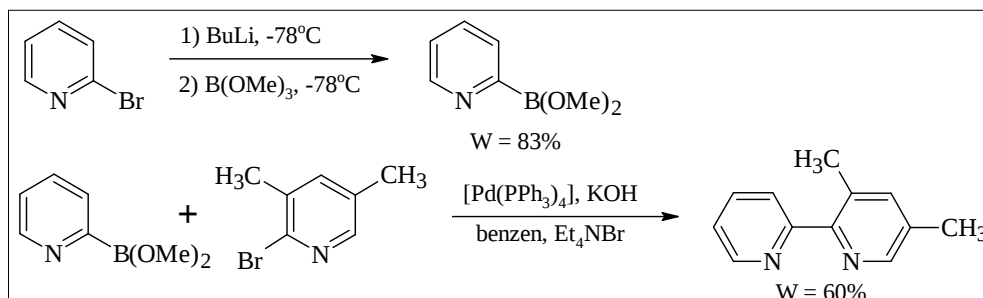
Alternatywnym sposobem otrzymywania substratów do reakcji Suzukiego, zwłaszcza estrów pinakolonowych, jest sprzęganie bis(pinakolano)diboru z halogenkami aryłowymi katalizowane kompleksami palladu w obecności zasady (borylowanie Miyaury)¹⁸². Jednak gdy zastosowano tę procedurę do przeprowadzenia 2-bromopirydyny w pochodną boronową, w warunkach reakcji związek częściowo uległ protodeboronacji, a częściowo homosprzęganiu do 2,2-bipirydyny. Estru boronowego nie udało się wydzielić (schemat 2.48)^{178,179}.



SCHEMAT 2.48.

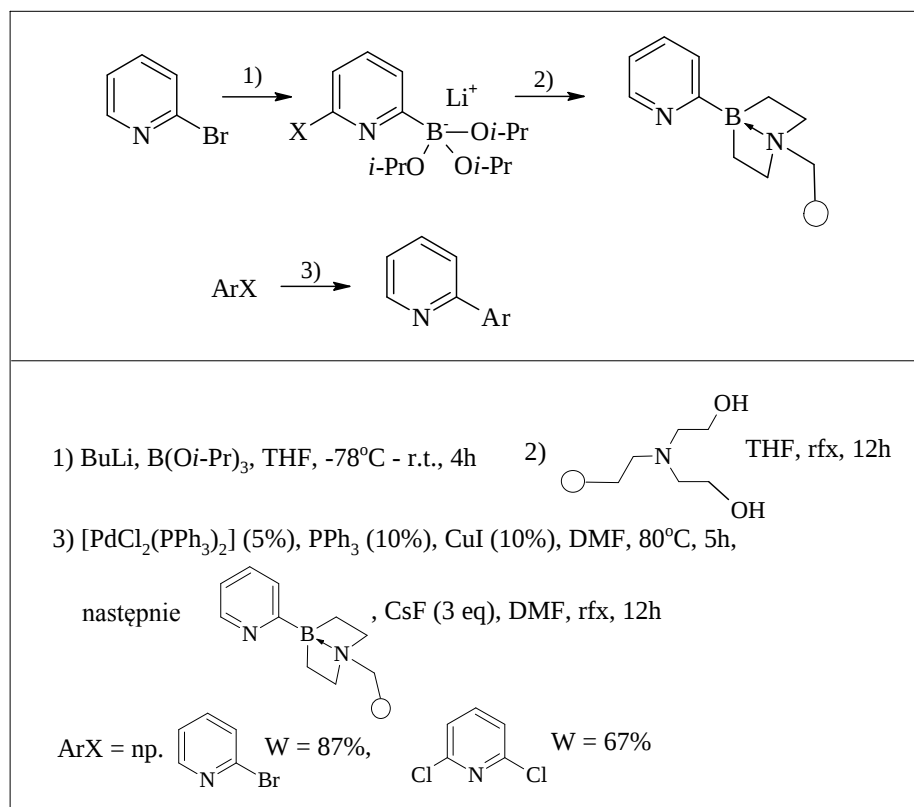
W związku z powyższym, dwuetapowa reakcja „one-pot” (borylowanie z użyciem bis(pinakolano)diboru – sprzęganie Suzukiego) opracowana dla sprzęgania aryli jako BSC (Borylation/Suzuki Coupling)^{183,184}, po dopracowaniu wydaje się być prostą metodą otrzymywania symetrycznych pochodnych bipirydyny. Natomiast w syntezie niesymetrycznych bipirydyn oraz terpirydyn, reakcja Suzukiego wydaje się być dosyć trudna do realizacji.

Wbrew opisanym powyżej doniesieniom, Ogawa i współpracownicy¹⁸⁵ otrzymali 2-pirydyloboronian dimetylu z 2-bromopirydyny poprzez pochodną litową z wydajnością 83% jako żółte ciało stałe, a następnie sprzęgnęli go z 2-bromo-3,5-dimetylopirydyną w obecności $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, otrzymując pochodną bipirydyny z wydajnością 60% (schemat 2.49).



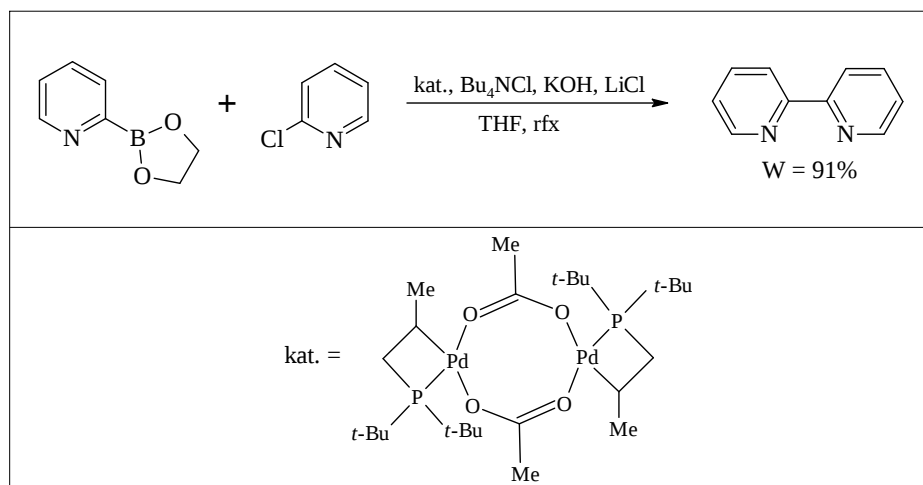
SCHEMAT 2.49.

Poza tym, istnieją inne, pojedyncze przykłady zastosowania sprzęgania Suzukiego do otrzymywania niesymetrycznych bipirydyn. Gros i współpracownicy zastosowali jako reagent immobilizowany na polistyrenie 2-pirydynodioksoazaborokan (*2-pyridinedioxazaborocane*)¹⁸⁰, związek, w którym atom boru jest skoordynowany z atomem azotu przez wolną parę elektronową tego ostatniego (schemat 2.50).



SCHEMAT 2.50.

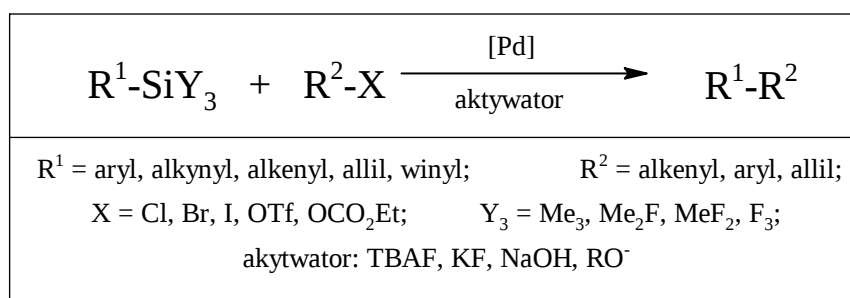
W ostatnich latach obserwuje się rosnące zainteresowanie tzw. „palladacyklami” jako efektywnymi katalizatorami reakcji sprzęgania. Odnotowano również syntezę 2,2'-bipirydyny w reakcji Suzukiego z zastosowaniem cyklicznego kompleksu palladu. Reakcja 2-chloropirydyny z estrem glikolowym kwasu 2-pirydyloboronowego w obecności pochodnej palladafosfacyklobutanu przebiegała z wydajnością 91% (schemat 2.51)¹⁸⁶.



SCHEMAT 2.51.

2.2.7. Sprzęganie Hiyamy

Sprzęganie Hiyamy jest jedną z najnowszych metod sprzęgania katalizowanych kompleksami palladu. Zastosowanie tej metody w sprzęganiu pochodnych pirydyny nie jest jeszcze zbyt popularne. Substratami w tej reakcji są związki krzemoorganiczne (schemat 2.52)¹⁸⁷.

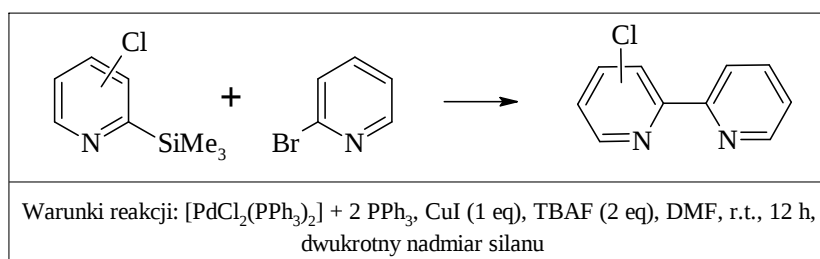


SCHEMAT 2.52.

Dużą zaletą tej metody jest to, iż związki krzemoorganiczne charakteryzują się niską toksycznością, są przyjazne środowisku i stabilne chemicznie. Jednak mała polaryzacja

wiązania C-Si stwarza konieczność stosowania aktywowanych związków krzemowych, takich jak halogenosilany, silanole, siloksany, silacyklobutany⁹⁵.

Gros i współpracownicy⁹⁵ próbowali sprzęgać 2-trimetylosililopirydynę w reakcji Hiyamy, ale bez powodzenia. Jednak wprowadzenie elektronoakceptorowego podstawnika chlorowego do pierścienia (zwiększającego polaryzację wiązania C-Si) pozwoliło na otrzymanie szeregu biaryli. Jednakże nie wszystkie badane przez autorów artykułu chloro(trimetylosililo)pirydyny ulegały sprzęganiu. Ponadto reakcja wymagała dodatku CuI i biegła znacznie wydajniej przy dwukrotnym nadmiarze silanu. Mniejsza ilość silanu i zastosowanie mniej reaktywnych substratów skutkowało zachodzeniem reakcji ubocznych, tj. homosprzęgania halogenku arylowego, homosprzęgania sililopirydyny lub desililowania. W toku tych badań otrzymano m.in. 3- i 4-chlorobipirydynę z dosyć wysokimi wydajnościami (65 i 85%), przy czym reakcja biegła w temperaturze pokojowej, w obecności dodatku CuI, przez 12 godzin (schemat 2.53).



SCHEMAT 2.53.

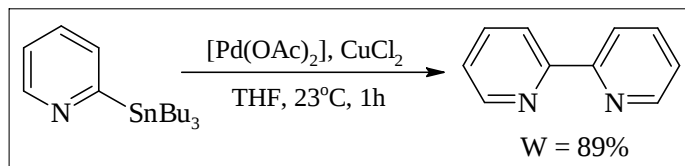
Picard i współpracownicy⁹⁴ próbowali sprzęgnąć w takich samych warunkach 2-metylo-6-(trimetylosililo)pirydynę z 2-chloro-4-karbometoksy-6-metylopirydyną (schemat 2.12), jednak próba ta nie powiodła się, co potwierdziło konieczność stosowania w tej reakcji sililopirydyn z podstawnikami elektronoakceptorowymi w pierścieniu.

2.2.8. Inne metody

Opisane wyżej sposoby sprzęgania pierścieni pirydynowych stanowią grupę najczęściej wykorzystywanych metod syntezy pochodnych terpirydyny i bipirydyny. W literaturze można znaleźć różne inne metody sprzęgania, są to jednak pojedyncze przykłady syntez.

Symetryczne pochodne bipirydyny można otrzymać w reakcji homosprzęgania stannyłowych pochodnych pirydyny. Reakcja taka zachodzi w temperaturze pokojowej, w obecności kompleksu palladu(II) ($[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$) oraz dwóch ekwiwalentów chlorku

miedzi(II), który pełni tu rolę czynnika utleniającego pallad¹⁸⁸. 2,2'-Bipirydynę otrzymano w tych warunkach przy czasie reakcji 1 h z wydajnością 89% (schemat 2.54).



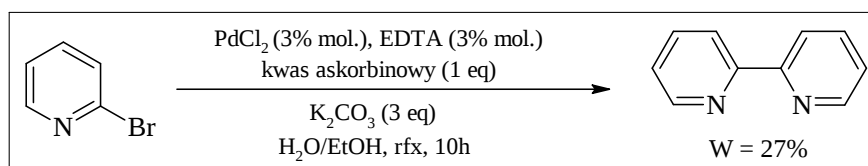
SCHEMAT 2.54.

Homosprężanie stannyłowych pochodnych zachodzi nie tylko w obecności katalizatora palladowego. Katalizatorem może być także związek miedzi(II), przy czym tu także potrzebny jest czynnik utleniający (regenerujący) miedź – np. I₂¹⁸⁹. W reakcji biegnącej w DMF w 100°C przez 4 godziny otrzymano w ten sposób 2,2'-bipirydynę z wydajnością 85%.

W ostatnich latach rośnie zainteresowanie metodami syntezy przyjaznymi środowisku. W metodach opisanych w poprzednich punktach zastosowanie związków metaloorganicznych (czasem toksycznych) wiązało się z powstawaniem w reakcji związków odpowiednich metali jako produktów ubocznych, w ilościach przynajmniej stechiometrycznych. Wiele doniesień literaturowych⁷⁰ wskazuje jednak na to, że do reakcji sprzęgania katalizowanej kompleksem palladu użycie reagenta metaloorganicznego nie jest konieczne. Istnieje wiele przykładów reakcji sprzęgania (np. Hecka, Stillego, Suzuki, Hiyama), gdzie zaobserwowano powstawanie znacznych ilości produktów homosprężania halogenku aryłowego⁷⁰. Czynnikiem redukującym ArX do Ar-Ar w tych reakcjach jest kompleks palladu(0), który może się zregenerować dzięki obecności w mieszaninie reakcyjnej związku metaloorganicznego. Gdyby jednak sprzęganie prowadzić w nieobecności takiego związku, czynnikiem redukującym mogą być m.in. dodane do reakcji pochodne kwasu mrówkowego lub 2-propanol, a nawet inne rozpuszczalniki organiczne. Możliwość zastosowania tak łagodnych czynników redukujących jest zaletą zastosowania kompleksu palladu jako katalizatora w stosunku do bardziej reaktywnych metali (np. niklu)⁷⁰.

Na przykład 2,2'-bipirydynę i 5,5'-dimetylo-2,2'-bipirydynę otrzymano z wydajnością, odpowiednio, 92% i 95% w wyniku sprzęgania, odpowiednio, 2-bromopirydyny i 2-bromo-5-metylopirydyny. Reakcja biegła w obecności 5% [Pd(OAc)₂], K₂CO₃ jako zasady, izopropanolu i NBu₄Br w układzie rozpuszczalników DMF/H₂O, w temperaturze wrzenia przez 45 godzin¹⁹⁰.

Bardzo „ekologiczny” sposób syntezy biaryli, m.in. 2,2'-bipirydyny, opracowali Ram i Singh¹⁶⁰. Układ reakcyjny składał się z katalizatora PdCl₂/EDTA (3% mol.), kwasu askorbinowego jako reduktora (1 eq), K₂CO₃ jako zasady (3 eq) oraz rozpuszczalnika – układu woda-etanol (5:1). Reakcja biegła w temperaturze wrzenia, w obecności powietrza, przez 10 godzin. Niestety bipirydynę otrzymano w tych warunkach z wydajnością tylko 27% (schemat 2.55), aczkolwiek inne biaryle zsyntezowano z większą efektywnością (np. 4,4'-bisacetylobifenyl z wydajnością 84%).



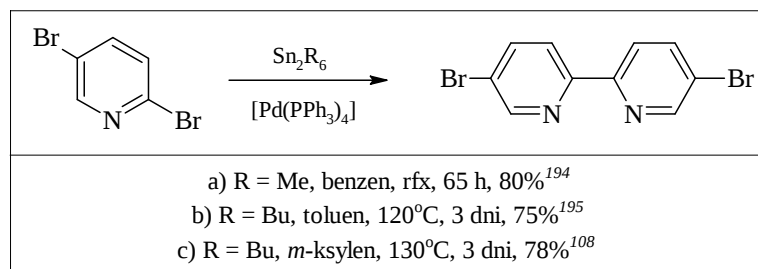
SCHEMAT 2.55.

2.3. Otrzymywanie 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydyny i 5,5''-dibromo-2,2':6',2''-terpirydyny

5,5'-Dibromo-2,2'-bipirydyna została po raz pierwszy zsyntezowana przez Burstalla⁵⁹ w latach trzydziestych XX wieku przez bromowanie bromowodoru bipirydyny. Reakcja biegła jednak w ostrych warunkach (250°C), a w jej wyniku otrzymano mieszaninę produktów. W 1995 roku Romero i Ziessel nieco udoskonalili tę drogę syntezy¹⁹¹. Dibromobipirydynę otrzymali z wydajnością 42% obniżając temperaturę do 180°C, czas reakcji wynosił 72 godziny. W ostatnich latach Zdravkov i Khimich¹⁹² dopracowali procedurę Romero i Ziessela, czyniąc ją nieco wygodniejszą w użyciu i bardziej efektywną. Głównymi zmianami w stosunku do procedury z 1995 r. było zastąpienie gazowego bromowodoru roztworem wodnym oraz rezygnacja z chromatografii przy wydzielaniu i oczyszczaniu produktu na rzecz wygodniejszej od niej krystalizacji.

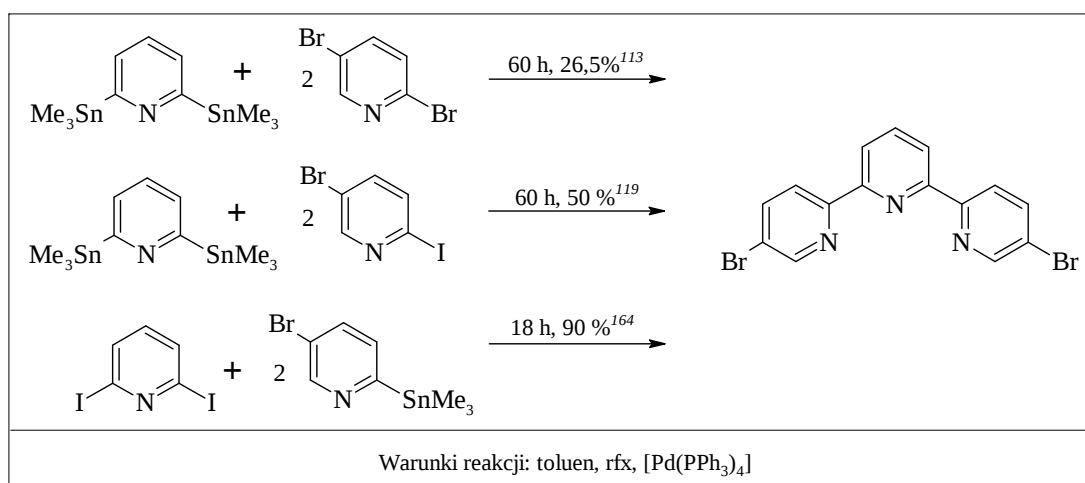
W 1946 r. uzyskano dibromobipirydynę w wyniku reakcji Ullmanna z 2,5-dibromopirydyny w 225°C, jednak z niewielką wydajnością¹⁹³. Obecnie 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydynę otrzymuje się w wyniku reakcji Stillego, przy czym, zważywszy na to, że związek ten jest symetryczną bipirydyną, można go otrzymać z 2,5-dibromopirydyny w jednym etapie. 2,5-Dibromopirydynę ogrzewa się mianowicie z haksaaalkilodistannanem (reakcja jest katalizowana przez kompleks palladu), w wyniku czego powstaje 2-trialkylstannylo-5-bromopochodna. Pochodna ta reaguje *in situ* z następną cząsteczką dibromopirydyny dając ostatecznie produkt sprzęgania, tj. 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydynę. Reakcja sprzęgania jest

katalizowana przez ten sam kompleks, który przyspiesza stannyłowanie (schemat 2.56)^{108,194,195}.



SCHEMAT 2.56.

5,5''-Dibromo-2,2':6',2''-terpirydynę otrzymano w wyniku reakcji Stillego, wykorzystując przy tym różne substraty^{113,119,164} (schemat 2.57). Najwydajniejszą z metod była droga zastosowana przez Colassona i współpracowników¹⁶⁴, podana na schemacie 2.57 jako ostatnia, w związku z tym w swoich badaniach oparłam się na tej drodze syntezy.



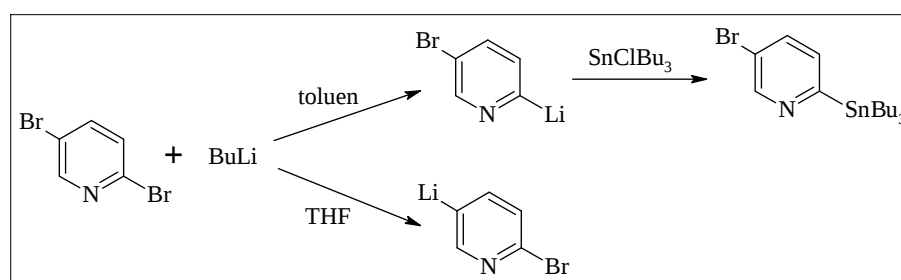
SCHEMAT 2.57.

We wszystkich tych reakcjach jako prekursor katalizatora zastosowano [Pd(PPh₃)₄], który jest drogi i nietrwały na powietrzu, przez co jego zastosowanie jest wysoce niewygodne. W związku z tym jednym z głównych celów niniejszej pracy było zastąpienie go innym, trwalszym i bardziej efektywnym układem.

W syntezie 5,5'-dibromo-2,2'-bipyridyny i 5,5''-dibromo-2,2':6',2''-terpirydyny z zastosowaniem reakcji sprzęgania konieczne jest użycie pochodnej pirydyny zawierającej podstawnik bromowy w pozycji C-5, który nie może ulegać reakcjom w warunkach syntezy. W przypadku użycia dihalogenopochodnej jako substratu pojawia się kwestia regioselektywności reakcji. Reakcję utleniającej addycji (pierwszy etap sprzęgania) można

porównać do aromatycznej substytucji nukleofilowej¹³⁴, w której to podstawniki w pozycjach C-2 i C-4 w pirydynie ulegają podstawieniu o wiele łatwiej niż w pozycji C-3. Dzięki temu można oczekiwać, że sprzęganie 2,5-dihalogenopirydyny będzie zachodzić selektywnie w pozycji C-2. Taki kierunek reakcji jest zgodny również z przewidywaniami metody Handy'ego i Zhanga¹⁹⁶, którzy opisali prosty sposób przewidywania regioselektywności w reakcjach sprzęgania związków polihalogenoheteroaromatycznych. Sposób ten bazuje na widmie ¹H-NMR niepodstawionego związku heteroaromatycznego. Przesunięcia chemiczne protonów w poszczególnych pozycjach obrazują deficyt elektronowy w różnych częściach cząsteczki, stąd im proton jest bardziej odsłaniany, tym w danej pozycji związek łatwiej ulegnie podstawieniu (dla pirydyny $\delta_{H-2} = 8,59$ ppm, $\delta_{H-5} = 7,38$ ppm). Istnieje wiele przykładów reakcji sprzęgania 2,5-dibromopirydyny katalizowanych kompleksami palladu, świadczących w sposób praktyczny o tym, że reaguje ona prawie wyłącznie w pozycji C-2^{102,108,113,165,197}. Selektywność ta istnieje jednak tylko w reakcjach sprzęgania ze związkami metaloorganicznymi. W ubocznej reakcji homosprzęgania regioselektywność jest dużo niższa, co zostało sprawdzone w warunkach reakcji Suzukiego¹⁹⁸. Reaktywność pozycji C-2 można zwiększyć jeszcze bardziej, stosując 2-jodopochodne zamiast 2-bromopochodnych¹¹⁹.

Dwa podstawniki bromowe w 2,5-dibromopirydynie konkurują ze sobą także w syntezie stannyłowej pochodnej (patrz punkt 2.2.5.1), której pierwszym etapem jest reakcja z butylolitem (schemat 2.58).



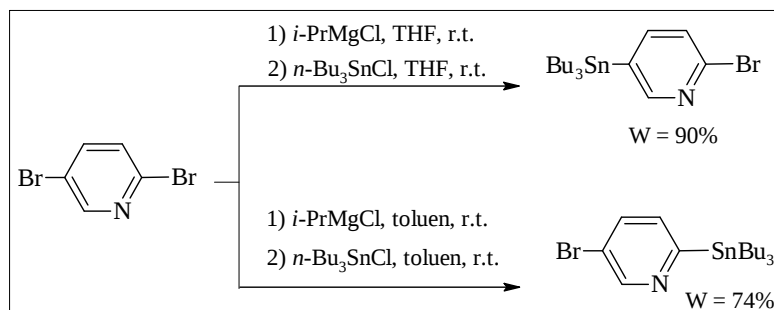
SCHEMAT 2.58.

O strukturze produktu reakcji z butylolitem decydują tu jednak zastosowane warunki¹⁹⁹. Pożądana 5-bromo-2-litiopirydyna powstaje w ilości 20-krotnie większej niż 2-bromo-5-litiopirydyna, gdy rozpuszczalnikiem jest toluen, a reakcja biegnie w niskiej temperaturze (-78°C) przez 2 godziny. Ponadto, przedłużenie czasu reakcji, jak i rozcieńczenie mieszaniny reakcyjnej wpływa pozytywnie na ten stosunek. Poza tym, w reakcji powstaje nieco 2,5-dilitiopirydyny (im większe stężenie substratów, tym więcej), a w mieszaninie poreakcyjnej

pozostaje nieco substratu (4% - gdy reakcja prowadzona była przez 3 godziny w mieszaninie o stężeniu 0,085M, przy zastosowaniu 1,2 eq BuLi)¹⁹⁹.

Z kolei, gdy reakcja z butylolitem biegnie w rozpuszczalniku o właściwościach kooordynujących, takim jak THF, eter dietylowy czy MTBE, głównym produktem jest 2-bromo-5-litiopirydyna. Przedłużenie czasu reakcji powoduje tutaj także wzrost stosunku produktu litiowania w pozycji C-2 do produktu litiowania w pozycji C-5, co sugeruje, że w -78°C 5-bromo-2-litiopirydyna jest związkiem termodynamicznie trwalszym¹⁹⁹.

Podobną zależność regioselektywności od rodzaju rozpuszczalnika wykazuje reakcja 2,5-dibromopirydyny z chlorkiem izopropylomagnezowym. Getmanenko i Twieg¹⁰⁵, w zależności od zastosowanego rozpuszczalnika, otrzymali produkt podstawienia bromu grupą stannyłową w pozycji 2 lub w pozycji 5 (schemat 2.59). Reakcję stannyłowania z udziałem związku magnezoorganicznego prowadzono w temperaturze pokojowej, gdyż związki magnezoorganiczne wykazują większą trwałość niż litoorganiczne (dla których reakcje prowadzi się zwykle w -78°C), co nieco ułatwia syntezę. Interesującą mnie 5-bromo-2-tributylostannylopirydynę Getmanenko i Twieg otrzymali z wydajnością 74%, wydzielając produkt z mieszaniny poreakcyjnej za pomocą, kolejno: ekstrakcji zanieczyszczeń wodą i destylacji próżniowej.



SCHEMAT 2.59.

Zastosowanie 5-bromo-2-jodopirydyny w miejsce 2,5-dibromopirydyny powinno poprawić regioselektywność reakcji w kierunku podstawienia w pozycji C-2, ze względu na mniejszą energię wiązania węgiel-jod.

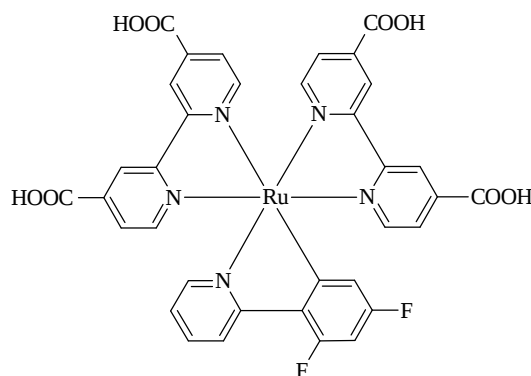
2.4. Pochodne 2-fenylopirydyny – synteza i właściwości

2.4.1. Wstęp

Podstawnik pirydylowy w 2-fenylopirydynie aktywuje wiązania C-H w pozycjach *orto* pierścienia fenyłowego, co ma interesujące konsekwencje, jeżeli chodzi o reaktywność tego związku, zwłaszcza w odniesieniu do reakcji utleniającej addycji z udziałem metali przejściowych. Dzięki tej aktywacji, fenylopirydyna ulega w pozycji 2' różnym reakcjom podstawienia, katalizowanym przez kompleksy rutenu²⁰⁰, rodu²⁰¹, palladu²⁰², czy też miedzi²⁰³.

W wielu przypadkach atom metalu przejściowego wbudowuje się trwale w aktywne wiązanie C-H i, dodatkowo oddziałując z pirydynowym azotem, tworzy cyklometalowane kompleksy. Szczególnie interesujące są cyklometalowane kompleksy irydu(III) z fenylopirydyną, ze względu na ich fotofizyczne i elektroluminescencyjne właściwości. Bis-cyklometalowane kompleksy irydu z pochodnymi fenylopirydyny wykazują intensywną fosforescencję w temperaturze pokojowej, dzięki czemu mogą znaleźć zastosowanie w organicznych diodach elektroluminescencyjnych (OLED)²⁰⁴. Irydowe kompleksy zawierające w swojej strukturze dwa ligandy fenylopirydynowe podstawione grupami aldehydowymi oraz ligand bipirydynowy lub fenantrolinowy wykazywały intensywną luminescencję z długim czasem trwania emisji. Kompleksy te testowano jako luminescencyjne czynniki sieciujące w stosunku do różnych biomolekuł²⁰⁵. W połączeniach kompleks irydu – biomolekuła fragment kompleksowy pełnił rolę luminescencyjnego znacznika, umożliwiającego badanie właściwości tych biomolekuł²⁰⁶.

Obiecujące są również badania nad cyklometalowanymi kompleksami rutenu(II) z ligandami fenylopirydynowymi pod kątem zastosowania ich w ogniwach słonecznych typu Grätzla (DSSC). Sprawdzono, że kompleks przedstawiony na rysunku 11 posiada najwyższą



RYSUNEK 11.

sprawność konwersji promieniowania (10,1%) spośród kompleksów nie posiadających ligandów tiocyjanianowych, badanych jako fotouczulacze w tych ogniach²⁰⁷. Obecnie prowadzone są badania nad podobnymi kompleksami pochodnych fenylopirydyny w kierunku ich zastosowania jako anten energetycznych, głównie w DSSC^{208,209}.

Podstawniki wprowadzone bądź w pierścieniu pirydynowym, bądź w pierścieniu benzenowym, silnie modyfikują właściwości otrzymywanych kompleksów. Mogą też pełnić inne funkcje, np. grupa bitienylowa umożliwia elektropolimeryzację kompleksów-monomerów, zawierających dwa ligandy bitienylo-2-fenylopirydynowe. Dlatego też jednym z wątków projektu, którego częścią jest niniejsza praca, jest synteza, badanie właściwości i elektropolimeryzacja cyklometalowanych kompleksów irydu z podstawnikami bitienylowymi. W ostatnich latach intensywnie badane są różne polimery skoniugowane w poszukiwaniu materiałów o coraz to bardziej interesujących właściwościach fotofizycznych. Metalopolimery zawierające w swojej strukturze cyklometalowane kompleksy fenylopirydyny wydają się w tej dziedzinie bardzo interesujące, dotychczas jednak niewielu autorów badało takie materiały²¹⁰.

Jako substraty do otrzymywania tienylowych pochodnych najłatwiej jest wykorzystać chlorowco-2-fenylopirydyny, w związku z czym następny podrozdział będzie traktował o syntezie tych związków.

2.4.2. Otrzymywanie halogeno-2-fenylopirydyn

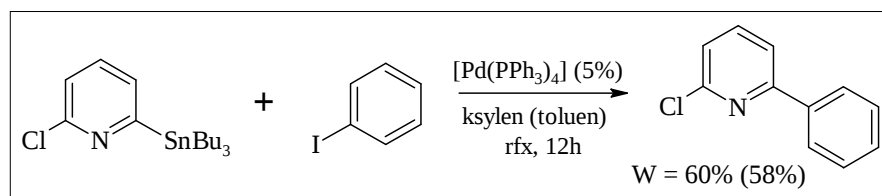
Istnieją trzy główne drogi syntezy chlorowco-2-fenylopirydyn:

- bazująca na reakcjach sprzęgania pochodnej benzenu z pochodną pirydyny posiadającą podstawnik chlorowcowy w innej pozycji niż następuje sprzęganie,
- polegająca na podstawieniu 2-fenylopirydyny chlorowcem,
- rzadziej wykorzystywana droga oparta na syntezie pierścienia (na przykład synteza 6-arylo-2-chloropirydyn bazująca na otrzymywaniu i cyklizacji podstawionych 1-cyjano-5-(*N,N*-dimetyloamino)-2,4-pentadienów²¹¹).

Pierwsza z wymienionych dróg wiąże się z obecnością w cząsteczce pochodnej pirydyny dwóch grup funkcyjnych, potencjalnie aktywnych w reakcjach sprzęgania (często są to dwa atomy chlorowca). Oprócz grupy w pozycji 2, która ma być podstawiona fenylem, jest jeszcze drugi podstawnik chlorowcowy. Z tego wynika problem regioselektywności takich reakcji. Łatwiej jest otrzymać selektywnie pochodne pirydyny z podstawnikiem

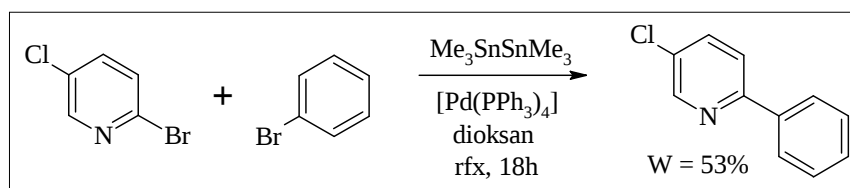
halogenkowym w pozycji 5 niż w pozycji 4, ze względu na mniejszą reaktywność w reakcjach sprzęgania chlorowca w pozycji 5 niż w 2. Jednak odpowiednio dobrane warunki sprzęgania umożliwiają otrzymanie m.in. 4-bromo-2-fenylopirydyny²¹², o czym będzie mowa w dalszej części rozdziału.

Kilka chlorowcopodstawionych 2-fenylopirydyn otrzymano wykorzystując reakcję sprzęgania Stillego. Np. 6-chloro-2-fenylopirydynę otrzymano z 6-chloro-2-tributylostan-nylopirydyny i jodobenzenu z 60-procentową wydajnością w tradycyjnym wariacie reakcji Stillego – w obecności katalizatora $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (5% mol), ogrzewając reagenty w ksylenie przez 12 godzin (schemat 2.60). Ta sama reakcja prowadzona w toluenie przebiegła z wydajnością 58%¹¹⁵.



SCHEMAT 2.60.

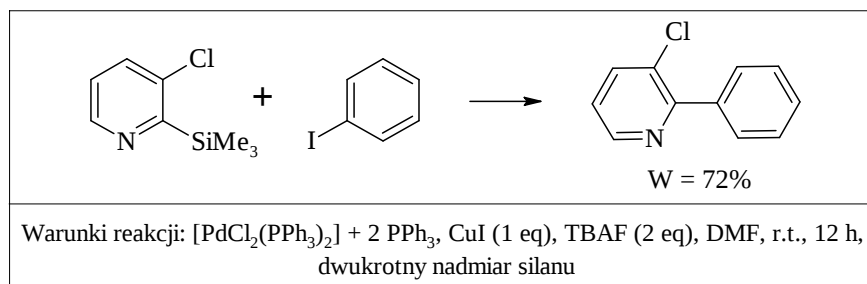
Zhang i współpracownicy²¹³ otrzymali 5-chloro-2-fenylopirydynę z wydajnością 53% z bromobenzenu i 2-bromo-5-chloropirydyny (schemat 2.61). Substraty sprzęgnięto ze sobą za pomocą Sn_2Me_6 w obecności $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, prowadząc reakcję we wrzącym dioksanie przez 18 godzin. Po przeprowadzeniu serii reakcji sprzęgania różnych 2-bromopirydyn i bromków arylowych stwierdzono, że w podanych warunkach zachodzi głównie „cross-coupling”, aczkolwiek homosprzęganie jest również obserwowane w różnym stopniu, w zależności od podstawników w substratach.



SCHEMAT 2.61.

3-Chloro-2-fenylopirydynę otrzymano wykorzystując reakcję Hiyamy⁹⁵ (schemat 2.62). Podstawnik chlorowy w sililowej pochodnej pirydyny jako grupa elektronoakceptorowa był jednak konieczny, gdyż niepodstawiona 2-trimetylosililopirydyna w stosowanych warunkach nie ulegała pożądanej reakcji. W podanych warunkach otrzymano również pochodne

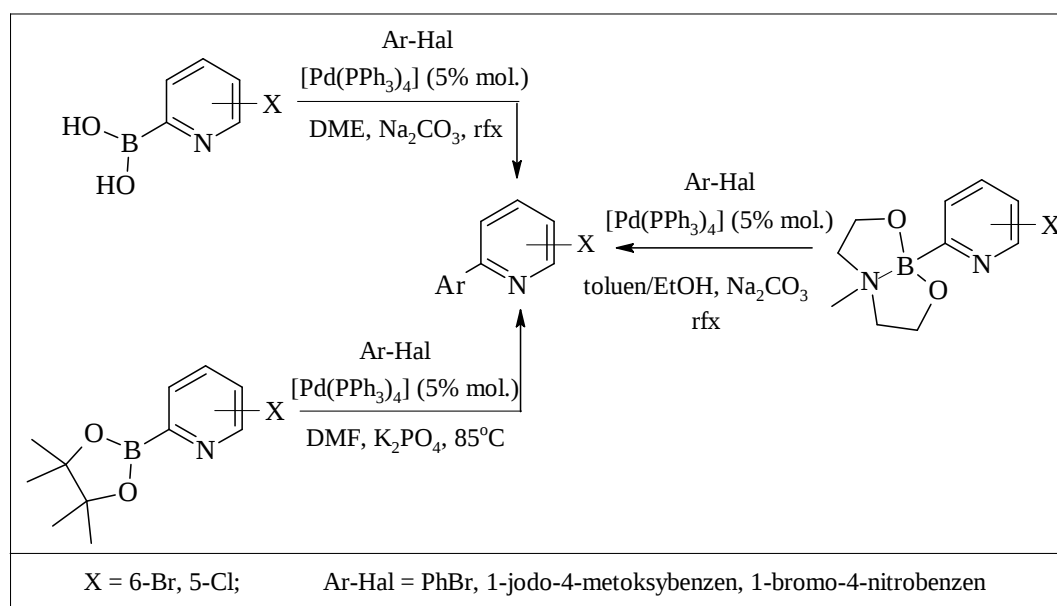
podstawione w grupie fenyłowej (podstawnikami: 2- i 3-metoksy, 4-fluoro i 4-acetylo) z wydajnościami 38 – 88%.



SCHEMAT 2.62.

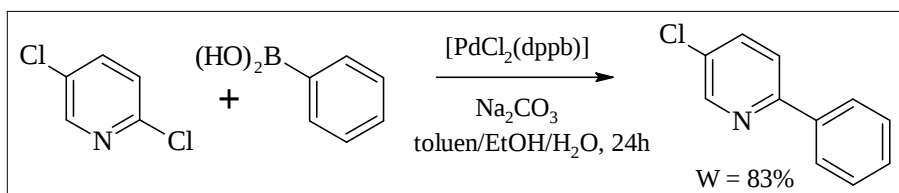
Nieco bardziej popularną metodą otrzymywania halogeno-2-pirydyn jest sprzęganie Suzukiego.

Rault i współpracownicy¹⁸¹ otrzymali serię 6-bromo-2-fenylopirydyn i 5-chloro-2-fenylopirydyn z wydajnościami 42 – 78%, sprzęgając estry lub kwas 2-pirydyloboronowy z pochodnymi bromo- lub jodobenzenu (schemat 2.63).



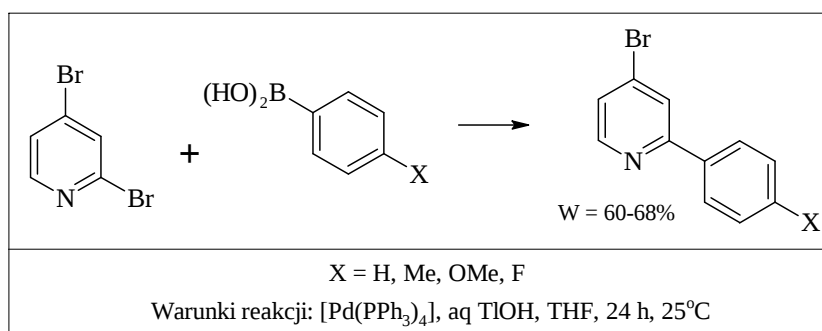
SCHEMAT 2.63.

Z kolei Mitchell i współpracownicy²¹⁴ otrzymali 5-chloro-2-fenylopirydynę z wydajnością 83% (a więc wyższą niż Rault i współpracownicy¹⁸¹ – 55%) sprzęgając kwas fenyloboronowy z 2,5-dichloropirydyną. Sprzęganie z mało reaktywną chloropochodną pirydyny udało się dzięki zastosowaniu jako katalizatora $[\text{PdCl}_2(\text{dppb})]$ (schemat 2.64).



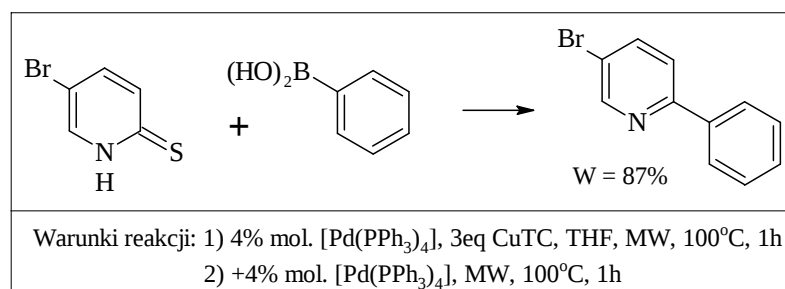
SCHEMAT 2.64.

Sicre i współpracownicy²¹² opracowali warunki reakcji Suzukiego, w których 2,4-dibromopirydyna sprzęga się selektywnie w pozycji 2 z kwasem fenyloboronowym i jego pochodnymi (schemat 2.65). Wśród różnych układów reakcyjnych najkorzystniejszym okazał się układ składający się z $[Pd(PPh_3)_4]$, TIOH i THF jako rozpuszczalnika (24h, 25°C). W mieszaninie poreakcyjnej znajdował się również produkt podstawienia w pozycji 4 oraz produkt 2,4-dipodstawienia (w ilościach 15-18 razy mniejszych niż produkt pożądany), a także produkt homosprzęgania – 4,4'-dibromo-2,2'-bipirydyna.



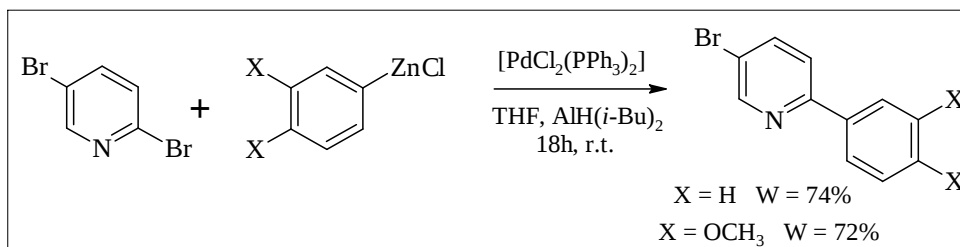
SCHEMAT 2.65.

Kwas fenyloboronowy został użyty także do syntezy 5-bromo-2-fenylopirydydy, jednak w innej reakcji niż sprzęganie Suzukiego. Kappe^{215,216} opisał mianowicie metodę sprzęgania cyklicznych tioamidów z kwasami aryloboronowymi w obecności stechiometrycznych ilości tiofeno-2-karboksylanu miedzi(I) (CuTC), którą to metodą otrzymał 5-bromo-2-fenylopirydydę z wydajnością 87% (schemat 2.66).



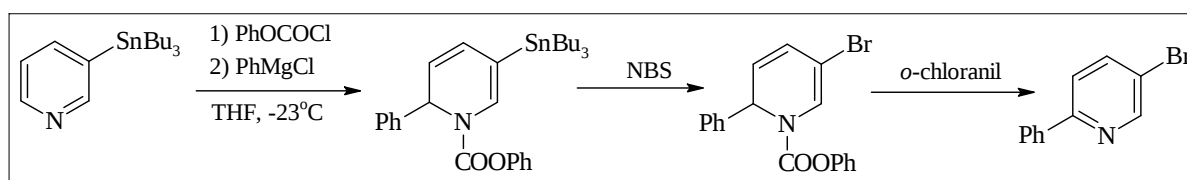
SCHEMAT 2.66.

5-Bromo-2-fenylopirydynę otrzymano również (z nieco niższą wydajnością – 74%) w reakcji sprzęgania Negishiego (schemat 2.67)¹⁹⁷. Reakcja biegła selektywnie, podstawiony został brom w pozycji 2, produkty niepożądane – 2-bromo-5-fenylopirydynę i 2,5-difenylopirydynę uzyskano z wydajnościami odpowiednio 1% i 5%.



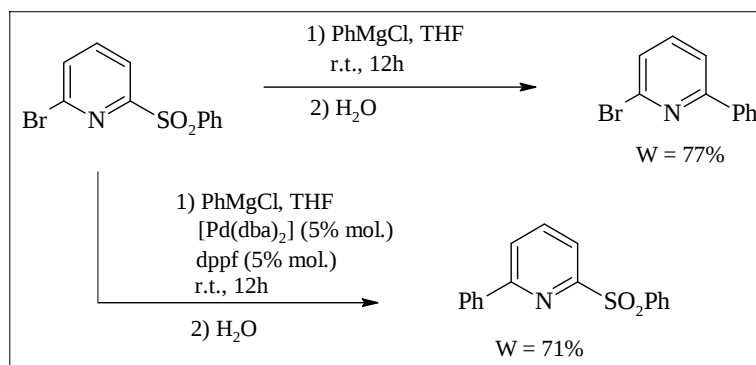
SCHEMAT 2.67.

W literaturze opisana jest jeszcze jedna metoda otrzymywania 5-bromo-2-fenylopirydyny – opracowana przez Cominsa i Mantlo²¹⁷. Związkiem wyjściowym w tej reakcji jest 3-tributylostannylopirydyna, która poddawana jest reakcji z chloromrówczanem fenylu, a następnie z reagentem Grignarda – chlorkiem fenylomagnezowym. Produkt reakcji, otrzymany z wydajnością 80%, jest następnie poddawany bromowaniu w reakcji z NBS z wydajnością 87%. W ostatnim etapie produkt bromowania poddawany jest aromatyzacji z użyciem *o*-chloranilu, w wyniku czego otrzymuje się 5-bromo-2-fenylopirydynę (schemat 2.68).



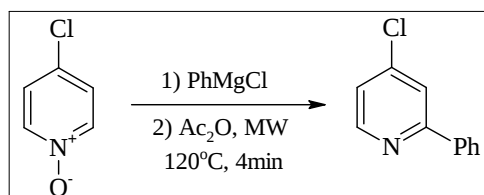
SCHEMAT 2.68.

6-Bromo-2-fenylopirydynę otrzymano z wydajnością 77% w reakcji 6-bromo-2-(fenylosulfonylo)pirydyny z chlorkiem fenylomagnezowym, prowadząc reakcję w THF w temperaturze pokojowej, przez 12 godzin (schemat 2.69)²¹⁸. W takiej samej reakcji, jednak w obecności dodatkowo katalizatora palladowego, podstawieniu ulega brom, a nie grupa fenylosulfonowa.



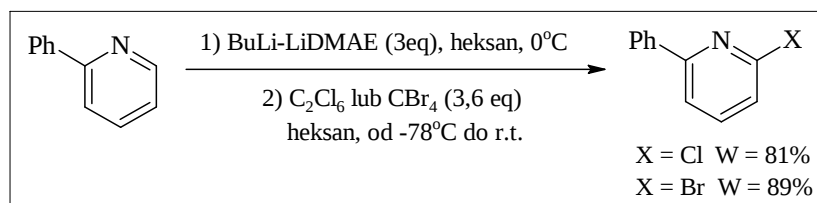
SCHEMAT 2.69.

Związek Grignarda (chlorek fenylomagnezowy) można wykorzystać również do otrzymywania pochodnych pirydyny w reakcji arylowania *N*-tlenku pirydyny. W warunkach opracowanych przez Anderssona²¹⁹ podstawieniu fenylem (pochodzącym od PhMgCl) ulega atom wodoru w *N*-tlenku pirydyny w pozycji 2 (schemat 2.70). Reakcja biegnie początkowo w THF, w temperaturze pokojowej, w następnym etapie w bezwodniku octowym w warunkach naświetlania mikrofalami w 120°C przez 4 minuty. 2-Podstawione alkilo- i arylopirydyny otrzymano w ten sposób z wydajnościami 37-91%, wśród nich 4-chloro-2-fenylpirydynę z wydajnością 74%.



SCHEMAT 2.70.

Rzadziej stosowaną drogą otrzymywania halogeno-2-fenylpirydyn jest podstawienie 2-fenylpirydyny chlorowcem. Jedna z opisanych metod dotyczy syntezy fenylpirydyn podstawionych halogenem w pozycji 6. Związki takie można otrzymać stosując opracowaną przez Grosa i Forta metodę regioselektywnego litiowania pochodnych pirydyny w pozycji α w stosunku do atomu azotu (patrz punkt 2.2.5.1). Litiopochodną można następnie przekształcić w chloropochodną w reakcji z C₂Cl₆, lub w bromopochodną w reakcji z CBr₄ (schemat 2.71)²²⁰.



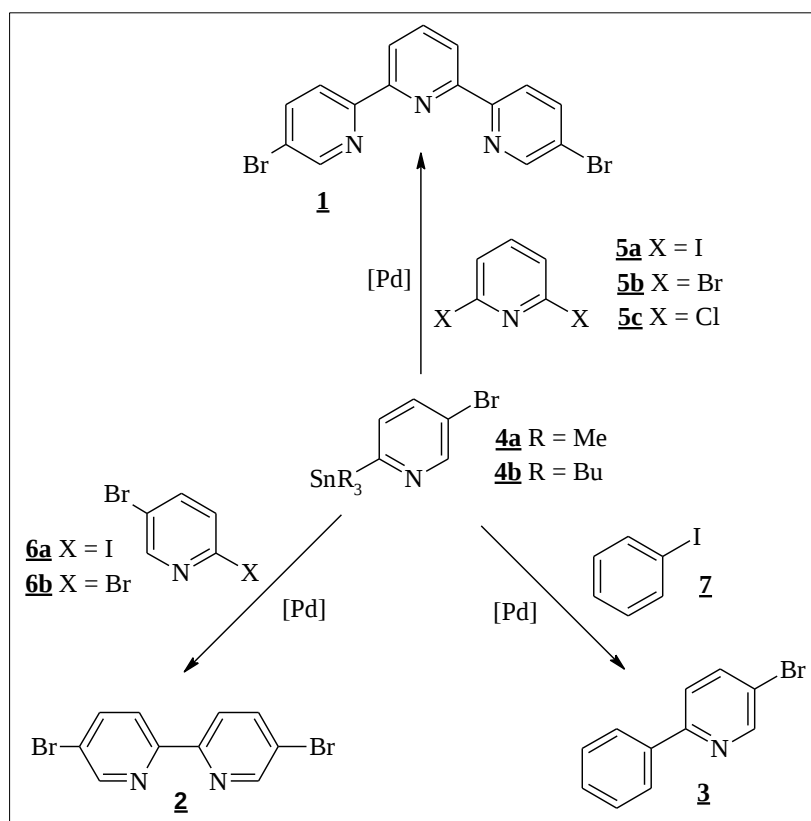
SCHEMAT 2.71.

W literaturze można znaleźć wiele przykładów syntezy różnych pochodnych fenylopirydyny metodą Stillego, jednak do otrzymywania 5-bromo-2-fenylopirydyny, której synteza była jednym z celów niniejszej pracy, nikt jeszcze tej metody nie zastosował.

3. CZĘŚĆ BADAWCZA

3.1. Wstęp

Głównym celem pracy było opracowanie efektywnych układów katalitycznych do syntezy pochodnych pirydyny *via* sprzęganie odpowiednio funkcjonalizowanych pirydyn, katalizowane kompleksami palladu. Pochodne pirydyny, które wzięto pod uwagę w badaniach, to: 5,5''-dibromo-2,2':6',2''-terpirydyna **1**, 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydyna **2** i 5-bromo-2-fenylopirydyna **3**. Wszystkie te ligandy mogą być następnie łatwo dalej funkcjonalizowane. Dalsza funkcjonalizacja jest przedmiotem odrębnych prac doktorskich. Atomy bromu podstawiane są mianowicie ugrupowaniem 2,2'-bitiofen-5-ylowym, a otrzymane w ten sposób pochodne tiofenu wykorzystywane są do otrzymywania polimerów przewodzących (politiofenów).



SCHEMAT 3.1.

Główny nurt badań obejmował reakcje przedstawione na schemacie 3.1, tj. syntezę związków **1**, **2** i **3** z 5-bromo-2-tributylstannylopirydyny **4** w reakcji sprzęgania Stillego (schemat nie zawiera jednak wszystkich badanych metod otrzymywania związku **2**, o czym będzie mowa w dalszej części pracy).

Poszukując efektywnych układów katalitycznych i warunków reakcji, najwięcej uwagi poświęcono reakcji sprzęgania związku **4** z diiodopirydyną w kierunku tworzenia dibromoterpirydyny **1**. Reakcja ta stała się reakcją modelową dla wszystkich trzech opracowywanych syntez (a więc także fenylopirydyny i bipirydyny). Jednak z uwagi na to, że – jak już wcześniej stwierdzono – dla sprzęgania Stillego nie ma idealnego układu katalitycznego i każda reakcja potrzebuje optymalizacji¹⁷², nie można było wprost przenieść opracowanych warunków na syntezę związków **2** i **3**. Dla tych związków również wykonano serię badań, poszukując najefektywniejszych układów, jednak w pewnym stopniu oparto się na wynikach uzyskanych dla dibromoterpirydyny.

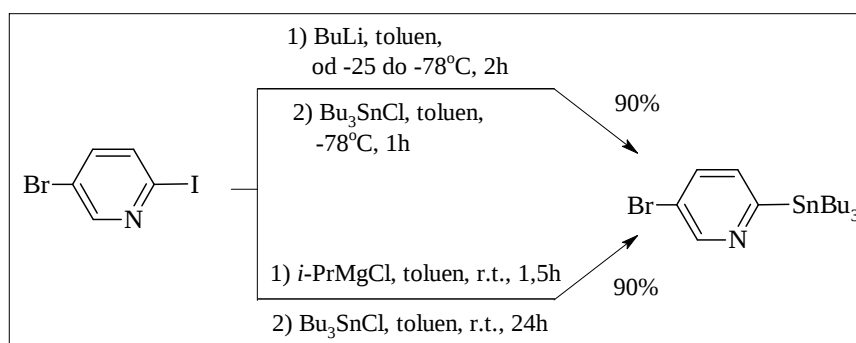
Wyniki badań nad otrzymywaniem związków **1**, **2** i **3** oraz opracowane warunki syntez znajdują się w kolejnych rozdziałach części badawczej, natomiast szczegółowe przepisy otrzymywania oraz właściwości fizykochemiczne i dane spektroskopowe – w części eksperymentalnej.

3.2. Synteza 5-bromo-2-tributylstannylopirydyny

We wszystkich opracowywanych w niniejszej pracy syntezach występuje stannylowa pochodna pirydyny, a mianowicie 5-bromo-2-tributylstannylopirydyna **4b**. Początkowo otrzymywałam ją metodą opisaną w literaturze^{164,165} (por. rozdz. 2.3, schemat 2.58), w reakcji 5-bromo-2-jodopirydyny kolejno z *n*-butylolitem i z SnClBu₃ w -78°C. Jednak powtarzalność reakcji była niezadawalająca, niektóre syntezy dawały produkt zanieczyszczony niezidentyfikowanymi związkami, które trudno było usunąć. Powodowało to wahania wydajności czystego produktu w granicach ± 10%. Wobec tego zmieniono metodę syntezy **4b** gdy Getmanenko i Twieg¹⁰⁵ opisali w 2008 roku syntezę 5-bromo-2-tributylstannylopirydyny z 2,5-dibromopirydyny przy udziale związków magnezoorganicznych w toluenie (por. rozdz. 2.3, schemat 2.59). Gdy wykonałam taką reakcję, zastępując roztwór eterowy chlorku izopropylomagnezowego stosowany przez autorów artykułu roztworem w THF (czyli w rozpuszczalniku o podobnie koordynujących właściwościach), otrzymałam jednak mieszaninę produktu pożądanego i 2-bromo-5-

tributylostannylopirydyny w stosunku 100 : 35. A więc nie udało się powtórzyć wyników Getmanenko i Twiega – reakcja nie była wystarczająco selektywna. Dopiero zastosowanie 5-bromo-2-jodopirydyny w miejsce 2,5-dibromopirydyny pozwoliło otrzymać oczekiwany produkt o dużej czystości, reakcja była w pełni selektywna. Metoda syntezy pochodnej stannyłowej **4b** przy udziale związków magnezoorganicznych wydaje się być korzystniejsza od metody z zastosowaniem butylolitu, z uwagi na większą powtarzalność reakcji (większa selektywność wynika z mniejszej reaktywności związków magnezoorganicznych), a także ze względu na sprawy techniczne – umożliwia prowadzenie reakcji w temperaturze pokojowej i pozwala na mniejsze zużycie rozpuszczalnika (z powodu większej rozpuszczalności substratu w 20°C niż w -78°C).

Wobec tego wszystkie dalsze badania, a przede wszystkim syntezy ligandów w skali powiększonej, wykonałam zaczynając od syntezy **4b** z bromojodopirydyny i handlowego chlorku izopropylomagnezowego w THF. Oba warianty otrzymywania stannyłowej pochodnej – ten z pierwszej fazy badań, i ten z końcowej - pokazano na schemacie 3.2.

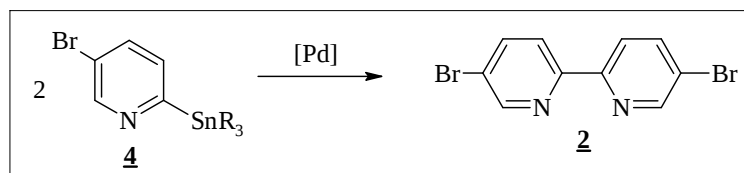


SCHEMAT 3.2.

3.3. 5,5''-Dibromo-2,2':6',2''-terpirydyna

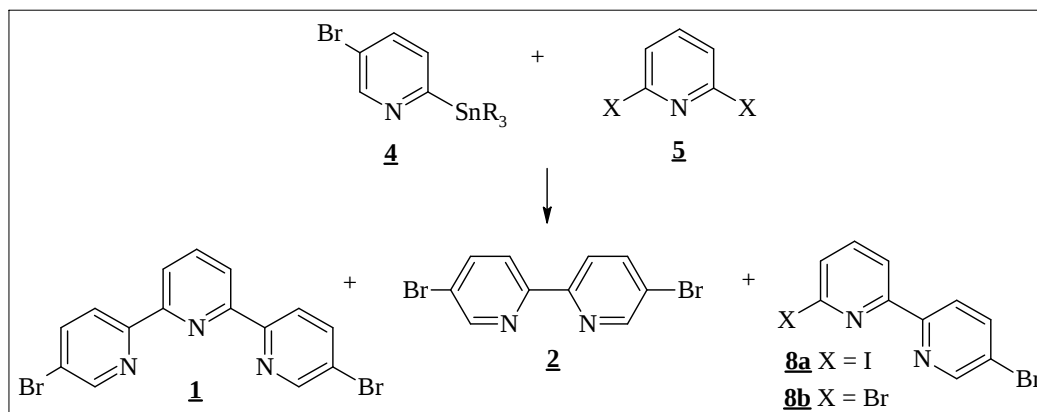
W niniejszym rozdziale opisano wyniki badań nad otrzymywaniem 5,5''-dibromo-2,2':6',2''-terpirydyny. Celem tych badań było opracowanie metody pozwalającej na rutynowe otrzymywanie gramowych ilości tego liganda. Poszukiwano efektywnego układu katalitycznego, rozpuszczalnika, optymalnych warunków prowadzenia reakcji. Dużo uwagi poświęcono procedurze wydzielania produktu ze złożonej mieszaniny poreakcyjnej oraz oczyszczaniu liganda.

Poszukując efektywnych układów katalitycznych dla badanych reakcji, jako wskaźniki tej efektywności brano pod uwagę dwa czynniki – selektywność reakcji oraz aktywność układu katalitycznego. W reakcjach syntezy dibromoterpirydyny **1** obserwowanym produktem ubocznym był produkt homosprzęgania pochodnej stannyłowej – dibromobipirydyna **2** (schemat 3.3). Stosunek **1** do **2** w mieszaninie poreakcyjnej był miarą selektywności reakcji.



SCHEMAT 3.3.

Porównując aktywności układów katalitycznych, brano pod uwagę stopień przereagowania substratów przy jednakowym czasie reakcji. W reakcjach syntezy dibromoterpirydyny **1**, w przypadkach niepełnego przereagowania, obok substratów (i produktu) obserwowano także produkt monopodstawienia **8** (schemat 3.4).



SCHEMAT 3.4.

Stosunek składników mieszaniny poreakcyjnej reakcji przedstawionej na schemacie 3.4 określano w podobny sposób, co stosunek składników mieszaniny poreakcyjnej z reakcji sprzęgania związku **4** z dihalogenopirydyną **5** i z jodobenzenem **7**, które to reakcje opisano w następnych rozdziałach. Przy określaniu udziału poszczególnych związków pirydynowych w mieszaninie poreakcyjnej posługiwano się metodą ^1H NMR. Zróżnicowanie przesunięć chemicznych poszczególnych sygnałów pozwalało na określenie stosunków molowych składników z wystarczającą dokładnością. Analizie NMR poddawano albo bezpośrednio mieszaninę poreakcyjną, po usunięciu jedynie ewentualnej czerni palladowej oraz po

odparowaniu rozpuszczalnika, albo też mieszaninę związków pirydynowych uzyskaną z mieszaniny poreakcyjnej w wyniku ekstrakcji stężonym kwasem solnym (tylko w przypadku niektórych reakcji prowadzących do związku **1**). Ekstrakcja kwasem solnym, a następnie, kolejno, zobojętnienie roztworu chlorowodorów, ekstrakcja dichlorometanem i odparowanie rozpuszczalnika pozwalały na uzyskanie mieszaniny głównie pirydynowych produktów i substratów reakcji, dzięki czemu widmo NMR było bardziej przejrzyste, z uwagi na brak sygnałów pochodzących od protonów należących do fosfin, leżących również w zakresie aromatycznym (zazwyczaj stosowano fosfiny aromatyczne). Z drugiej strony, ekstrakcja kwasem może spowodować pewne zmiany w proporcjach pochodnych pirydyny. W wyniku działania kwasem solnym stannyłowa pochodna **4**, jeżeli jest obecna w mieszaninie, ulega przekształceniu do 3-bromopirydyny. Związek ten jest stosunkowo lotny, w związku z czym w warunkach odparowywania rozpuszczalnika na wyparce pod zmniejszonym ciśnieniem może być całkowicie lub częściowo usunięty z mieszaniny. Z tego powodu, przy analizie stopnia przereagowania brano pod uwagę tylko drugi substrat.

3.3.1. Poszukiwania nowych układów katalitycznych do reakcji sprzęgania Stillego 5-bromo-2-tributylostannylopirydyny z 2,6-dijodopirydyną

Układy katalityczne typu $[PdX_2L_2]$ oraz $[Pd] + PPh_3$ lub $P(OPh)_3$

W pierwszym etapie badań testowano aktywność szeregu prostych związków i kompleksów palladu jako katalizatorów reakcji sprzęgania 5-bromo-2-tributylostannylopirydyny **4b** z 2,6-dijodopirydyną **5a**. Badano także aktywność katalityczną w tej reakcji szeregu układów katalitycznych typu: trwały, prosty i tani prekursor + ligand zewnętrzny. Badania te przeprowadzono w celu sprawdzenia, czy uda się zastąpić najczęściej stosowany, ale niestabilny na powietrzu i drogi $[Pd(PPh_3)_4]$ bardziej aktywnym i wygodniejszym w użyciu układem katalitycznym.

Wyniki testów przedstawiono w tabeli 1. Jak widać wszystkie testowane, palladowe układy katalityczne katalizowały sprzęganie **4b** z **5a**. Jednak kompleksy palladu niezawierające ligandów fosfinowych (tabela 1, reakcje 5, 9, 12, 14 i 17) okazały się katalizatorami niezbyt aktywnymi, a reakcja biegnąca w ich obecności była mało selektywna. Ale, co ważne, $[PdCl_2(PPh_3)_2]$, $[PdCl_2(dppe)]$ i $[PdCl_2(BINAP)]$ oraz układy generowane *in situ* z trwałych i prostych prekursorów, takich jak $[Pd(acac)_2]$, $[PdCl_2(PhCN)_2]$, $[PdCl_2(COD)]$ a nawet $PdCl_2$ i ligandów zewnętrznych - PPh_3 lub $P(OPh)_3$ były co najmniej

TABELA 1. Aktywność^{a)} i selektywność^{b)} katalityczna kompleksów palladu typu [PdCl₂L₂] i układów katalitycznych [Pd] + 4PPh₃ lub 4P(OPh)₃ w reakcji jak na schemacie 3.4.

nr	Układ katalityczny	Zawartość w mieszaninie poreakcyjnej (% mol.) ^{c)}			
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>5a</u>	<u>8a</u>
1	[Pd(PPh ₃) ₄]	89	10	0	≤ 1
2	[PdCl ₂ (PPh ₃) ₂]	92	7	0	≤ 1
3	[PdCl ₂ (dppe)]	91	7	0	2
4	[PdCl ₂ (BINAP)]	93	6	0	≤ 1
5	[PdCl ₂ (COD)]	68	30	0	2
6	[PdCl ₂ (COD)] + 4PPh ₃	92	7	0	≤ 1
7	[PdCl ₂ (PhCN) ₂]	50	35	0	15
8	[PdCl ₂ (PhCN) ₂] + 4PPh ₃	91 (93 ^d)	8 (6 ^d)	0 (0 ^d)	≤ 1 (≤ 1 ^d)
9	[PdCl ₂]	54	12	6	28
10	[PdCl ₂] + 4PPh ₃	93 (92 ^d)	6 (7 ^d)	0 (0 ^d)	≤ 1 (≤ 1 ^d)
11	[PdCl ₂] + 4P(OPh) ₃	89 (90 ^d)	10 (9 ^d)	0 (0 ^d)	≤ 1 (≤ 1 ^d)
12	[Pd(OAc) ₂]	75	23	0	2
13	[Pd(OAc) ₂] + 4PPh ₃	92 (93 ^d)	7 (6 ^d)	0 (0 ^d)	≤ 1 (≤ 1 ^d)
14	[Pd(acac) ₂]	60	38	0	2
15	[Pd(acac) ₂] + 4PPh ₃	93 (91 ^d)	6 (8 ^d)	0 (0 ^d)	≤ 1 (≤ 1 ^d)
16	[Pd(acac) ₂] + 4P(OPh) ₃	90 (90 ^d)	9 (9 ^d)	0 (0 ^d)	≤ 1 (≤ 1 ^d)
17	[Pd(dba) ₂]	60	38	0	2
18	[Pd(dba) ₂] + 4PPh ₃	93 (93 ^d)	6 (6 ^d)	0 (0 ^d)	≤ 1 (≤ 1 ^d)
19	[Pd(dba) ₂] + 4P(OPh) ₃	90 (91 ^d)	9 (8 ^d)	0 (0 ^d)	≤ 1 (≤ 1 ^d)
Reakcja jak na schemacie 3.4, X = I, R = Bu. Warunki reakcji: 120°C, toluen (60ml/1g <u>5a</u>), 18h; <u>5a</u> : Pd = 100 : 6 (mol.). ^{a)} Miarą aktywności jest konwersja <u>5</u> i <u>8</u> ; ^{b)} Miarą selektywności jest stosunek <u>1</u> do <u>2</u> ; ^{c)} Skład mieszanin poreakcyjnych określono na podstawie ¹ H NMR; ^{d)} Czas reakcji: 3h.					

tak aktywne jak stosowany przez Collasona i innych autorów [Pd(PPh₃)₄]^{113,119,164}. Szczególnie interesujące jest to, iż reakcje z udziałem tych układów katalitycznych zachodziły z selektywnością wyższą lub zbliżoną do uzyskiwanej wobec [Pd(PPh₃)₄] – w granicach powtarzalności eksperymentów. W dalszych etapach badań stosowano już jedynie układy katalityczne typu trwały prekursor + ligand zewnętrzny. Umożliwiają one bowiem łatwe modyfikowanie układu katalitycznego – możliwe jest stosowanie dowolnych ligandów i w sposób praktycznie nieograniczony można zmieniać L oraz stosunek Pd/L.

Co ciekawe, po analizie wyników zawartych w tabeli 1 wydaje się, iż wszystkie badane prekursorzy są równie użyteczne do generowania aktywnych katalitycznie kompleksów w reakcjach z ligandami fosfinowymi (i być może innymi). Reakcje przebiegają z praktycznie ilościową konwersją (brak **5a** i nie więcej niż 1% **8a**, najczęściej na granicy wykrywalności) i wysoką, chociaż zróżnicowaną selektywnością – większą dla trifenylofosfiny (powstaje mniej dibromobipirydyny **2**) niż dla fosforynu trifenyłu.

Bardzo ważne jest również to, iż układy katalityczne typu $[Pd] + PPh_3$ lub $P(OPh)_3$ są bardziej aktywne od $[Pd(PPh_3)_4]$ – czas uzyskania pełnej konwersji zmniejszył się z 18 godzin¹⁶⁴ do 3 godzin.

Nie znaleziono w literaturze doniesień o stosowaniu fosforynów jako ligandów P-donorowych w palladowych układach katalizujących sprzęganie typu Stillego pochodnych pirydyny. Jednakże układ katalityczny generowany z $[Pd_2(dba)_3]$ i $P(OPh)_3$ był bardzo aktywny (znacznie bardziej niż układ powstały z PPh_3) w reakcji sprzęgania jodobenzenu z winylotributylocyną¹³¹. Ze względu na rozpuszczalność i trwałość w roztworach rozpuszczalników organicznych, w dalszych badaniach jako prekursor palladowy stosowano głównie $[Pd(acac)_2]$. Niektóre wyniki kolejnych badań sprawdzano jednak stosując także rozpuszczalny w cieczach organicznych i względnie trwały w roztworze kompleks $Pd(0)$ - $[Pd(dba)_2]$. Powszechnie wiadomo bowiem, że rzeczywistymi katalizatorami reakcji sprzęgania Stillego są kompleksy $Pd(0)$ ⁹⁹.

Ponieważ kompleksy niklu i platyny, podobnie jak kompleksy palladu ulegają reakcji transmetalacji z udziałem związków cynoorganicznych²²¹⁻²²³, próbowano zastąpić pallad tymi metalami w reakcji syntezy dibromoterpirydyny. Próby te nie powiodły się, $[NiCl_2(PPh_3)_2]$ oraz $[PtCl_2(PPh_3)_2]$ - analogi $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ a także $[NiCl_2(dppp)]$ i układ $[PtCl_2(1,5-COD)] + 4 PPh_3$ były całkowicie nieaktywne jako katalizatory badanej reakcji sprzęgania – analiza 1H NMR mieszanin poreakcyjnych wykazała obecność jedynie substratów.

Układy katalityczne typu $[Pd] + APh_3$ ($A = P, As$ lub Sb) oraz typu $[Pd] + amina$

W następnym etapie badań sprawdzono, jak ligandy typu APh_3 , gdzie $A = P, As$ lub Sb wpływają na aktywność układu katalitycznego generowanego *in situ* z $[Pd(acac)_2]$ lub z $[Pd(dba)_2]$ i APh_3 (1:4). Doniesienia literaturowe wskazują, że aktywne w reakcjach sprzęgania typu Stillego są kompleksy palladu z ligandami P- (fosfiny), As- (arsyny), Sb- (stybiny) donorowymi¹³¹.

Wyniki badań zamieszczone w tabeli 2 pokazują, iż szybkość i selektywność sprzęgania silnie zależą od rodzaju atomu A w APh_3 . Zdecydowanie najlepszy wynik uzyskano dla A = P czyli dla trifenylfosfiny. Gdy ligandem zewnętrznym była trifenylarsyna lub trifenylstybina, selektywność reakcji była znacznie gorsza, a przereagowanie po tym samym czasie reakcji było niecałkowite. Jak widać, aktywność układów katalitycznych generowanych z $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ i APh_3 (A = P, As lub Sb) zmienia się w szeregu: $\text{P} > \text{Sb} > \text{As}$. Te wyniki bardzo się różnią od uzyskanych przez Farinę i Krishana dla układów $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3] + \text{APh}_3$ katalizujących sprzęganie jodobenzenu z tributylostannyloetenem¹³¹. Aktywność tych układów zmieniała się mianowicie w szeregu: $\text{As} \gg \text{Sb} > \text{P}$ (por. rozdz. 2.2.5.2). W tabeli 2 umieszczono wyniki tylko dla prekursora $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$, ponieważ wyniki uzyskane dla $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ były identyczne – w granicach powtarzalności eksperymentów. Zawartość dibromoterpirydyny **1** w mieszaninach porekcyjnych przyjęto za 100.

TABELA 2. Aktywność układów katalitycznych typu $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + \text{APh}_3$ (A = P, As lub Sb).

nr	A	Zawartość w mieszaninie poreakcyjnej (stosunek molowy)			
		1	2	5a	8a
1	P	100	6	0	≤ 1
2	As	100	55	5	90
3	Sb	100	25	8	30

Reakcja jak na schemacie 3.4, X = I, R = Bu.
 Warunki reakcji: 120°C, toluen (60ml/1g **5a**), 3h; $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ lub $[\text{Pd}(\text{dba})_2] + \text{APh}_3$ (Pd : A = 1:4); **5a** : Pd = 100 : 6 (mol.).
 Skład mieszanin poreakcyjnych określono na podstawie ^1H NMR.

Rezultaty badań pokazały także, że ligandy N-donorowe są nieprzydatne do generowania aktywnych w reakcjach sprzęgania układów katalitycznych (tabela 3). Wprowadzenie zarówno aminy alifatycznej (NBu_3) jak i aromatycznej (pirydyna) w charakterze ligandów zewnętrznych (prekursorem był $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$) prowadzi do powstania mało aktywnych układów katalitycznych (znacznie mniej aktywnych od fosfinowych); zmniejsza się także selektywność sprzęgania. Bardzo niską selektywność obserwuje się także w przypadku zastosowania jako ligandów zewnętrznych oligopirydyn **1** i **2** – produktów badanych reakcji sprzęgania. Dibromoterpirydyna i dibromobipirydyna prawdopodobnie tworzą z palladem słabo rozpuszczalne kompleksy, gdyż w przypadku tych reakcji po kilkunastu minutach ogrzewania obserwuje się wypadający z roztworów reakcyjnych osad o barwie pomarańczowo-brązowej.

TABELA 3. Aktywność układów katalitycznych typu: $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ + amina.

nr	L	Pd : L	rozpuszczalnik	Zawartość w mieszaninie poreakcyjnej (stosunek molowy)			
				<u>1</u>	<u>2</u>	<u>5a</u>	<u>8a</u>
1	NBu ₃	1 : 4	toluen	100	77	35	55
2	-	-	pirydyna	100	90	38	62
3	<u>1</u>	1 : 1	toluen	100	55	-	10
4	<u>1</u>	1 : 2	toluen	100	55	-	9
5	<u>2</u>	1 : 2	toluen	100	105	-	20

Reakcja jak na schemacie 3.4, X = I, R = Bu.
 Warunki reakcji: 120°C, rozpuszczalnik (60ml/1g 5a), 7,5 h; $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + \text{L}; \text{5a}:\text{Pd} = 100:6$ (mol.).
 Skład mieszanin poreakcyjnych określono na podstawie ¹H NMR.

Obserwowana niska selektywność reakcji sprzęgania biegnących w obecności słabiej koordynujących ligandów zewnętrznych (AsPh₃, SbPh₃) może więc być tłumaczona w następujący sposób: w miarę postępu reakcji w mieszaninie reakcyjnej rośnie stężenie produktu, który zaczyna koordynować pallad, wypierając słabsze ligandy. Utworzone w ten sposób kompleksy, będąc niezbyt efektywnymi katalizatorami, sprzyjają powstawaniu produktu homosprzęgania (patrz punkt 3.3.7). W podobny sposób można zinterpretować też wyniki reakcji prowadzonych w obecności zbyt małej ilości fosfiny (Pd:L = 1:1).

Wobec takich wyników w dalszych badaniach testowano jedynie układy katalityczne generowane *in situ* z $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ - trwałego kompleksu palladu (prekursora) i ligandów P-donorowych: fosfin mono- i bidentnych oraz fosforynów.

Układy katalityczne typu $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + \text{PR}_3$

W kolejnym etapie badań sprawdzono wpływ na reakcję sprzęgania różnych P-donorowych ligandów zewnętrznych, aby sprawdzić, na ile możliwe jest zwiększenie aktywności katalitycznej układu i poprawienie selektywności sprzęgania poprzez zmianę L. Badano różne fosfiny – mniej i bardziej donorowe, o małym i dużym kącie Θ , alifatyczne i aromatyczne, mono- i bidentne, a także fosforyn trifenylu. Prekursorem palladowym był $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$. Wyniki tego skryningu zamieszczono w tabeli 4.

TABELA 4. Skryning układów katalitycznych generowanych *in situ* z [Pd(acac)₂] i PR₃ (fosfin lub fosforynów).

nr	PR ₃	τ [h]	Zawartość w mieszaninie poreakcyjnej (stosunek molowy)			
			<u>1</u>	<u>2</u>	<u>5a</u>	<u>8a</u>
1	PPh ₃	3	100	6	0	≤ 1
2		1	100	3	100	90
3	P(o-MeC ₆ H ₄) ₃	1	100	65	185	70
4	P(2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂) ₃	1	100	55	360	250
5	P[2,4,6-(MeO) ₃ C ₆ H ₂] ₃	1	100	113	780	30
6	P(C ₆ F ₅) ₃	1	100	60	300	100
7	PCy ₃	8	100	17	9	17
8	PBu ₃	8	100	35	0	18
9	dppe	8	100	9	<1	33
11	dppf (Pd : P = 1 : 2)	3	100	9	0	2
12	dppf (Pd : P = 1 : 4)	3	100	13	30	75
13	BINAP	8	100	10	0	≤ 1
14		3	100	9	0	≤ 1
15	P(OPh) ₃	3	100	9	0	≤ 1
16		1	100	4	2	45
Reakcja jak na schemacie 3.4, X = I, R = Bu.						
Warunki reakcji: 120°C, toluen (60ml/1g <u>5a</u>), [Pd(acac) ₂] + PR ₃ (Pd : P = 1 : 4); <u>5a</u> : Pd = 100 : 6 (mol.).						
Skład mieszanin poreakcyjnych określono na podstawie ¹ H NMR.						

Analiza wyników zamieszczonych w tabeli 4 prowadzi do następujących wniosków: fosfiny alifatyczne – i te silnie donorowe oraz te o dużym kącie Θ (PBu₃ i PCy₃) nie są dobrymi ligandami. Także pochodne trifenylfosfiny o większym niż PPh₃ Θ (np. P(2,4,6-Me₃C₆H₂)₃) oraz bardziej akceptorowe niż PPh₃ (np. P(C₆F₅)₃) tworzyły z prekursorem mniej aktywne katalitycznie kompleksy niż PPh₃. Nawet tris-*o*-tolilofosfina okazała się gorszym ligandem niż PPh₃ – zatem w układzie raczej nie zachodzi *orto*-metalacja. Kompleksy powstałe w wyniku *orto*-metalacji są znane z bardzo wysokiej aktywności w reakcjach sprzęgania i reakcji Hecka, jednak nie generowane *in situ*²²⁴. Podobnie układ katalityczny powstały z dppe - chelatującej, aromatyczno-alifatycznej fosfiny – był mniej aktywny niż powstały z PPh₃. Jednak dppf i BINAP – bardziej akceptorowe i mające większy Θ niż PPh₃ – okazały się być bardzo dobrymi ligandami. Niemniej jednak wyniki uzyskane dla dppf oraz dla BINAP nie były lepsze niż wyniki uzyskane dla prostej, niepodstawionej trifenylfosfiny.

Przedstawione w tabeli 4 fosfiny różnią się jednocześnie właściwościami elektronowymi oraz parametrami sterycznymi. Aby jednoznacznie określić wpływ elektronoakceptorowości liganda na wynik reakcji, porównano działanie jako ligandów zewnętrznych trzech fosfin o różnych parametrach elektronowych, a podobnym kącie stożkowym Θ , by wykluczyć równoczesny wpływ parametru sterycznego. Wyniki tych testów przedstawiono w tabeli 5. Okazuje się, że ani zmniejszenie, ani tym bardziej zwiększenie elektronoakceptorowego charakteru R w PR_3 nie wpłynęło korzystnie na reakcję. Zwłaszcza dla bardziej akceptorowego R w $\text{P}(p\text{-ClC}_6\text{H}_4)_3$, reakcja biegła wolniej i mniej selektywnie niż dla PPh_3 .

TABELA 5. Wpływ elektronoakceptorowości liganda zewnętrznego na aktywność układów katalitycznych typu $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + \text{PR}_3$ i selektywność reakcji jak na schemacie 3.4.

nr	R w PR_3	τ [h]	Zawartość w mieszaninie poreakcyjnej (stosunek molowy)			
			<u>1</u>	<u>2</u>	<u>5a</u>	<u>8a</u>
1	Ph	3	100	6	0	10
2		0,5	100	≤ 1	15	60
3	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4$	3	100	13	0	20
4		0,5	100	≤ 1	20	100
5	$p\text{-OMeC}_6\text{H}_4$	3	100	7	0	10
6		0,5	100	≤ 1	30	65

Reakcja jak na schemacie 3.4, X = I, R = Bu.
 Warunki reakcji: 140°C, ksilen (30ml/1g 5a), $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + \text{PR}_3$ (Pd : P = 1 : 4); 5a : Pd = 100 : 4 (mol.).
 Skład mieszanin poreakcyjnych określono na podstawie ^1H NMR.

Obok PPh_3 , dobrym ligandem okazał się także fosforyn trifenylu (tabela 4, reakcje 15 i 16). W przypadku fosforynu tworzyło się nieco więcej 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydyny 2 (w wyniku homosprzęgania), ale reakcja przebiegała szybciej niż dla trifenylfosfiny. Dlatego też w późniejszych badaniach stosowano już tylko układy katalityczne generowane z użyciem tych dwóch ligandów – tj. PPh_3 i P(OPh)_3 .

Układy katalityczne typu $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + \text{P(OR)}_3$

Układ katalityczny powstały z $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ i fosforynu trifenylu okazał się być szczególnie aktywny, ale reakcja w jego obecności przebiegała nieco mniej selektywnie niż w obecności układu katalitycznego otrzymanego z PPh_3 (powstawało nieco więcej dibromobipirydyny 2). Postanowiono więc sprawdzić, czy można jeszcze zwiększyć

aktywność układu katalitycznego otrzymanego z $P(OR)_3$ zmieniając R w $P(OR)_3$, bez pogorszenia selektywności reakcji. Wyniki tych badań przedstawiono w tabeli 6.

TABELA 6. Wpływ liganda fosforynowego na aktywność układów katalitycznych typu $[Pd(acac)_2] + P(OR)_3$ i selektywność reakcji jak na schemacie 3.4.

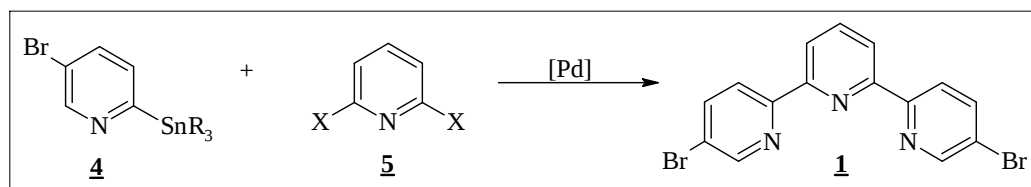
nr	R w $P(OR)_3$	τ [h]	Zawartość w mieszaninie poreakcyjnej (stosunek molowy)			
			<u>1</u>	<u>2</u>	<u>5a</u>	<u>8a</u>
1	Me	3	100	43	300	260
2	$SiMe_2(t-Bu)$	8	100	14	0	28
3	Ph	3	100	9	0	≤ 1
4		1	100	12	3	30
5	$p-ClC_6H_4$	3	100	9	0	≤ 1
6		1	100	9	1	45
7	$3,4-Cl_2C_6H_3$	3	100	9	0	≤ 1
8		1	100	15	4	68
9	$2,4-(t-Bu)_2C_6H_3$	3	100	20	3	20

Reakcja jak na schemacie 3.4, X = I, R = Bu.
 Warunki reakcji: 120°C, toluen (60ml/1g 5a), $[Pd(acac)_2] + P(OR)_3$ (Pd : P = 1 : 4); 2: Pd = 100:6 (mol.).
 Skład mieszanin poreakcyjnych określono na podstawie 1H NMR.

Okazało się, iż fosforyn trifenylu jest najlepszym spośród badanych ligandów typu $P(OR)_3$. Zwiększenie elektronoakceptorowego charakteru R nie wpłynęło korzystnie: gdy ligandami były fosforyn tris(4-chlorofenylu) lub tris(3,4-dichlorofenylu), sprzęganie zachodziło wolniej. Także wzrost parametru Θ liganda był niekorzystny: w obecności fosforynu tris(2,4-di-*tert*-butylofenylu) reakcja biegła zdecydowanie gorzej. Podobnie, badane fosforyny alkilowe nie były dobrymi ligandami: fosforyn trimetylu (małe Θ) a także fosforyn tris(*tert*-butyloдимetylosililu) (duże Θ) spowalniały sprzęganie w porównaniu do $P(OPh)_3$. Wniosek z badań nad wpływem ligandów typu PR_3 i $P(OR)_3$ na aktywność katalityczną układów generowanych *in situ* z $[Pd(acac)_2]$ i tych ligandów jest następujący: najlepszymi ligandami są proste, tanie i wygodne w użyciu trifenylfosfina i fosforyn trifenylu. Wobec tego dalsze badania prowadzono stosując te ligandy (wyjątek stanowią opisane w punkcie 3.3.5 badania nad wpływem proporcji Pd:P).

3.3.2. Struktura stannyłowej pochodnej i dihalogenopirydyny a wynik reakcji sprzęgania

Bardzo ważne było ustalenie, czy rodzaj stannyłowej pochodnej pirydyny oraz rodzaj halogenu w dihalogenopochodnej (schemat 3.5) mają wpływ na wynik reakcji sprzęgania – na wydajność, selektywność i szybkość tej reakcji. Wyniki tych badań zamieszczono w tabeli 7.



SCHEMAT 3.5.

TABELA 7. Wpływ R w 5-bromo-2-SnR₃-pirydynie **4** oraz wpływ X w 2,6-X₂-pirydynie **5** na wynik reakcji przedstawionej na schemacie 3.4.

nr	R (związek)	X (związek)	Zawartość w mieszaninie poreakcyjnej (% mol.)			
			1	2	5a	8a
1	Me (4a)	I (5a)	93	6	0	≤ 1
2	Bu (4b)	I (5a)	91	8	0	≤ 1
3	Bu (4b)	Br (5b)	78	5	2	15
4 ^{a)}	Bu (4b)	Br (5b)	92	7	0	≤ 1
5 ^{b)}	Bu (4b)	Cl (5c)	0	0	100	0

Warunki reakcji: 120°C, toluen (60ml/3 mmol **5**), 7 h, [Pd(acac)₂] + P(OPh)₃ (Pd : P = 1 : 4); **5**: Pd = 100 : 6 (mol.).
 Skład mieszanin poreakcyjnych określono na podstawie ¹H NMR.
^{a)} 140°C, ksylen (60ml/1g **5a**), 7h; ^{b)} taki sam wynik otrzymano gdy prowadzono reakcję przez 7h w 140°C w ksylenie lub przez 7h w 165°C w mezytylenie.

Ustalono, iż 2-trimetylo- oraz 2-tributylostannyłowa pochodna 5-bromopirydyny ulegają sprzęganiu z podobną szybkością, także selektywność reakcji (stosunek **1** : **2** w produktach) nie zależy od R. Jednakże pochodna tributyllostannyłowa jest znacznie mniej lotna oraz mniej toksyczna²²⁵, czyli bezpieczniejsza w użyciu niż pochodna trimetylostannyłowa. Ponadto, chlorotributylostannan jest znacznie tańszy i bezpieczniejszy w użyciu niż chlorotrimetylostannan (substraty do syntezy stannyłowych pochodnych pirydyny). Wobec tego, w dalszych badaniach oraz potem w reakcjach w skali preparatywnej stosowano wyłącznie tributyllostannyłowe pochodne pirydyny.

Wykazano również, iż bardzo duży wpływ na szybkość sprzęgania ma rodzaj halogenu obecnego w 2,6-dihalogenopirydynie. Otóż, reakcja biegła zdecydowanie najszybciej

w przypadku 2,6-dijodopirydyny. Sprzęganiu ulegała także 2,6-dibromopirydyna, jednak znacznie wolniej. Aby konwersja była ilościowa należało podnieść temperaturę sprzęgania do 140°C (toluen zamieniono na ksylen) i przedłużyć czas reakcji do 7h. 2,6-Dichloropirydyna nie ulegała sprzęganiu wcale, nawet przy podniesieniu temperatury do 165°C. Zastosowanie najtańszej i najbardziej dostępnej spośród 2,6-dihalogenopirydyn dichloropirydyny nie jest więc niestety możliwe w sprzęganiu w kierunku dibromoterpipyridyny **1** przy zastosowaniu układów katalitycznych, które badano w niniejszej pracy.

Zastąpienie 2,6-dijodopirydyny dibromopirydyną, ze względu na niższą cenę dibromopochodnej mogłoby obniżyć koszty syntezy dibromoterpipyridyny, mimo dłuższego czasu prowadzenia reakcji (3h dla diiodo-, 7h dla dibromopirydyny). W związku z tym przeprowadzono syntezę **1** z 2,6-dibromopirydyny w skali preparatywnej według procedury analogicznej do opracowanej dla diiodopirydyny, opisanej w rozdziale 3.3.8 (stosując czas reakcji 7 godzin). Otrzymano produkt z wydajnością jedynie 33%, przy czym był on zanieczyszczony różnymi niezidentyfikowanymi związkami aromatycznymi (pochodnymi pirydyny). Wobec takich trudności przy powiększaniu skali syntezy zdecydowano więc, że najodpowiedniejszymi substratami do otrzymywania dibromoterpipyridyny **1** w reakcji Stillego są 2,6-dijodopirydyna i 5-bromo-2-tributylostannylopirydyna.

3.3.3. Układy katalityczne: możliwość recyklingu

Stężenie katalizatora palladowego w badanych reakcjach sprzęgania jest dosyć duże. Ceny związków palladu są wysokie – zbadano więc, czy możliwy jest cykl układu katalitycznego. Zastosowano układ składający się z $[Pd(acac)_2]$ oraz PPh_3 w stosunku 1 : 8, który jest trwały – nie rozkłada się do czerni palladowej. Wyniki badań nad recyklem układu katalitycznego zamieszczono w tabeli 8. Widać wyraźnie, iż układ katalityczny traci stopniowo aktywność, mimo, iż nie obserwowano rozkładu do czerni palladowej. Podobne wyniki uzyskano, gdy recyklowi poddano układ katalityczny generowany z $PdCl_2$ i PPh_3 ($Pd : P = 1 : 8$). Co ciekawe, nie obserwowano stopniowego zmniejszenia się selektywności reakcji – zawsze tworzyło się 6-7% 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydyny. Przyczyną spadku wydajności **1** w kolejnych reakcjach może być tworzenie się nieaktywnych katalitycznie związków palladu, lub strata palladu podczas wydzielania produktu i regeneracji układu katalitycznego. Wiadomo bowiem, że w środowisku reakcji Stillego może się tworzyć silnie

zdyspergowany lub nawet koloidalny pallad¹⁷⁶, który może ulegać rozproszeniu w obydwu fazach – organicznej (zawracanej) i wodnej (z której wydziela się produkt).

TABELA 8. Recykling układu katalitycznego generowanego *in situ* z [Pd(acac)₂] i PPh₃.

Krotność użycia układu katalitycznego	Wydajność dibromoterpirydyny 1 (%)
1	94
2	88
3	62
Reakcja jak na schemacie 3.4, X = I, R = Bu. Warunki reakcji: 120°C, toluen (60ml/1g 5a), 7 h, [Pd(acac) ₂] + PPh ₃ (Pd : P = 1 : 8); 5a : Pd = 100 : 6. Skład mieszanin poreakcyjnych określono na podstawie ¹ H NMR.	

Zważywszy na to, że recykling układu katalitycznego nie jest możliwy, odzyskiwanie palladu może być zrealizowane poprzez odpowiednią obróbkę pozostałości po wydzieleniu czystego produktu sprzęgania. Jak wiadomo, w przypadku palladu jest to łatwe, gdyż jego związki rozkładają się termicznie do metalu lub mieszaniny metalu i tlenku.

Jako prawdopodobną przyczynę spadku wydajności dibromoterpirydyny w kolejnych reakcjach rozpatrywano również gromadzenie się stannanów w zawracanym układzie katalitycznym. W związku z tym przeprowadzono próby mające na celu weryfikację tego założenia. Przeprowadzono mianowicie reakcje sprzęgania w kierunku dibromoterpirydyny z dodatkiem SnClBu₃, a wyniki umieszczono w tabeli 9.

Wyniki przedstawione w tabeli 9 są bardzo interesujące i zaskakujące. Okazało się, że dodatek chlorku tributyllocyny wpływa pozytywnie na sprzęganie **5a** z **4b**. Reakcja biegnie tym szybciej, im większy zastosowano dodatek SnClBu₃. Jednakże dodatek ten nie wpływa na selektywność reakcji – po przeprowadzeniu reakcji do końca w mieszaninie poreakcyjnej jest tyle samo produktu homosprzęgania, co w przypadku reakcji bez dodatku chlorostannanu.

Przyczyną tego interesującego wpływu dodatku stannanu na wynik reakcji nie jest jednak szybsza redukcja palladu z drugiego stopnia utlenienia do Pd(0), który jest właściwym katalizatorem, choć takie wytłumaczenie byłoby najprostsze. Przeprowadzono bowiem próbę sprzęgania z użyciem jako prekursora katalizatora kompleksu palladu(0) ([Pd(dba)₂]) zarówno z dodatkiem jak i bez dodatku SnClBu₃ (tabela 9, reakcje 6 i 7). Wyniki reakcji wskazały, że również w tym przypadku dodatek stannanu przyspiesza reakcję. Obserwowany efekt dodatku chlorostannanu na szybkość reakcji jest nowością w reakcjach Stillego, jednakże na tym etapie badań trudno podać przekonujące wyjaśnienie tego zaskakującego wyniku.

TABELA 9. Wpływ dodatku SnClBu_3 na wynik reakcji sprzęgania.

nr	4b : SnClBu_3	[Pd]	t [°C]; τ [h]	Zawartość w mieszaninie poreakcyjnej (stosunek molowy)			
				1	2	5a	8a
1	-	$[\text{Pd}(\text{acac})_2]$	120; 3	100	0	70	140
2	1 : 1	$[\text{Pd}(\text{acac})_2]$	120; 3	100	0	10	70
3	1 : 2	$[\text{Pd}(\text{acac})_2]$	120; 3	100	0	0	40
4 ^{a)}	-	$[\text{Pd}(\text{acac})_2]$	140; 2	100	5	0	≤ 1
5 ^{a)}	1 : 1	$[\text{Pd}(\text{acac})_2]$	140; 2	100	5	0	≤ 1
6	-	$[\text{Pd}(\text{dba})_2]$	120; 2	100	0	450	250
7	1 : 1	$[\text{Pd}(\text{dba})_2]$	120; 2	100	0	90	120

Reakcja jak na schemacie 3.4, X = I, R = Bu.
 Warunki reakcji: toluen (60ml/1g **5a**), 7 h, [Pd] + PPh_3 (Pd : P = 1 : 8); **5a** : Pd = 100 : 6 (mol.).
 Skład mieszanin poreakcyjnych określono na podstawie ^1H NMR.
^{a)} 140°C, ksylen (30ml/1g **5a**).

3.3.4. Rola rozpuszczalnika

W reakcjach katalizowanych przez kompleksy metali przejściowych bardzo dużą rolę może odgrywać rozpuszczalnik. Jak dotąd, sprzęgania typu Stillego były realizowane w toluenie, ksylenie, DMF, NMP, THF, dioksanie i, rzadko, w innych rozpuszczalnikach¹¹⁷. W ramach niniejszej pracy sprawdzono, jak różne rozpuszczalniki wpływają na przebieg badanego sprzęgania 2-bromo-5-tributylostannylopirydyny z 2,6-dijodopirydyną. Wyniki badań zamieszczone w tabeli 10 pokazują, iż reakcja biegnie najkorzystniej w toluenie, ksylenie, mezytylenie oraz w 1,2-dietoksyetanie. Próby prowadzono ogrzewając mieszaniny reakcyjne w zakręcanych, ciśnieniowych fiolkach w termostacie, dlatego możliwe było zastosowanie temperatury 120°C dla rozpuszczalników niżej wrzących, takich jak toluen czy pirydyna.

Ze względów praktycznych, najlepszym rozpuszczalnikiem jest ksylen – jest tani, łatwo go oczyścić i osuszyć, umożliwia prowadzenie reakcji w temperaturze około 140°C (co zapewnia krótki czas reakcji). Co prawda, w 1,2-dietoksyetanie także uzyskuje się ilościową konwersję i wysoką selektywność, ale szybkość reakcji nie jest znacząco większa niż w ksylenie. Ponadto, rozpuszczalnik ten trudniej się oczyszcza i osusza i jest dużo droższy od ksylenu. W 120°C w mezytylenie szybkość reakcji jest większa niż w ksylenie, co wskazuje

na to, iż rozpuszczalniki donorowe sprzyjają reakcji, jednak efekt ten nie jest znaczący. Inne rozpuszczalniki, takie jak pirydyna i 1,4-dioksan były nieefektywne. Generalnie, tylko bardzo znaczący pozytywny wpływ jakiegoś rozpuszczalnika mógłby uzasadniać zastąpienie nim ksylenu. Takiego efektu nie obserwowano – wobec tego rozpuszczalnikiem z wyboru stał się ksylen.

TABELA 10. Wpływ rozpuszczalnika na reakcję syntezy 5,5''-dibromo-2,2':6',2''-terpirydyny.

nr	Rozpuszczalnik	t [°C]; τ [h]	Zawartość w mieszaninie poreakcyjnej (stosunek molowy)			
			<u>1</u>	<u>2</u>	<u>5a</u>	<u>8a</u>
1	Toluen	100; 7	100	13	26	125
2		120; 1	100	≤ 1	320	140
3		120; 7	100	6	0	2
4	Ksylen	120; 1	100	≤ 1	130	100
5		120; 7	100	5	0	≤ 1
6		140; 7	100	6	0	≤ 1
7		140; 3	100	6	0	≤ 1
8	Mezitylen	120; 1	100	≤ 1	110	77
9	1,4-Dioksan	100; 7	100	13	37	67
10	1,2-Dietoksyetan	100; 7	100	8	0	55
11		120; 7	100	6	0	≤ 1
12	Tetrachloroetylen	120; 7	100	8	0	12
13	Pirydyna	120; 7	100	50	215	260
Reakcja jak na schemacie 3.4, X = I, R = Bu. Warunki reakcji: rozpuszczalnik (60ml/1g <u>5a</u>), [Pd(acac) ₂] + PPh ₃ (Pd : P = 1 : 4); <u>5a</u> : Pd = 100 : 6 (mol.). Skład mieszanin poreakcyjnych określono na podstawie ¹ H NMR.						

Przy ustalaniu najlepszych dla danej syntezy warunków reakcji, istotną sprawą jest również określenie ilości rozpuszczalnika w stosunku do substratów. Zbyt duże rozcieńczenie wpływa na spowolnienie reakcji, a także wiąże się ze zwiększonym zużyciem rozpuszczalnika i niepotrzebnym zwiększaniem objętości reakcyjnej. Z drugiej strony, niedomiar rozpuszczalnika może powodować, że mieszanina reakcyjna ma zbyt dużą lepkość, co także spowalnia reakcję i sprzyja reakcjom ubocznym (głównie reakcjom rozkładu).

W badanej reakcji, jeden z substratów (5-bromo-2-tributylostannylopirydyna) jest cieczą, wykonano więc próby prowadzenia reakcji bez dodatku rozpuszczalnika. Okazało się, że wtedy reakcja biegła stosunkowo wolno, obserwowano stosunkowo dużo substratów w mieszaninie reakcyjnej po krótkim czasie prowadzenia reakcji (tabela 11). Mieszanina reakcyjna miała wtedy prawdopodobnie zbyt dużą lepkość i nie była jednorodna. Reakcja prowadzona w 3 cm³ ksylenu na 1 g substratu (dijodopirydyny **5a**) biegła znacznie szybciej, ale zwiększenie ilości rozpuszczalnika do 30 cm³ na 1 g **5a** znów spowodowało spadek szybkości. W tym pierwszym przypadku (3 cm³ ksylenu) proporcje związków w mieszaninie poreakcyjnej: substrat **5a** / produkt monosprzęgania **8a** / produkt disprzęgania **1** były równe 400 / 180 / 100, natomiast, gdy ksylenu było 30 cm³, proporcje te wynosiły 3200 / 670 / 100.

TABELA 11. Wpływ ilości rozpuszczalnika na wynik reakcji jak na schemacie 3.4.

nr	ksylen (cm ³ / 1g 5a)	t [°C]	τ [h]	Zawartość w mieszaninie poreakcyjnej (stosunek molowy)			
				1	2	5a	8a
1	0	120	1	100	≤ 1	2000	400
2	3	120	1	100	≤ 1	400	180
3	30	120	1	100	≤ 1	3200	670
4	30	140	3	100	6	0	3
Reakcja jak na schemacie 3.4, X = I, R = Bu. Warunki reakcji: ksylen, [Pd(acac) ₂] + PPh ₃ (Pd : P = 1 : 4); 5a : Pd = 100 : 4 (mol.). Skład mieszanin poreakcyjnych określono na podstawie ¹ H NMR.							

Próby, których wyniki przedstawiono w tabeli 11, wykonywano w zakręcanych fiolkach, ogrzewając mieszaninę w termostacie. W skali preparatywnej najprościej jest jednak prowadzić syntezę ogrzewając mieszaninę reakcyjną pod chłodnicą zwrotną. Okazało się, że podczas prowadzenia takiej reakcji przez 18 godzin przy ilości ksylenu wynoszącej 3 cm³ na 1 g diiodopirydyny, produkt ulega debromowaniu do 2,2':6',2''-terpirydyny oraz rozkładowi do innych produktów (głównie smolistych). Prawdopodobnie we wrzącej mieszaninie reakcyjnej z powodu bardzo małej ilości rozpuszczalnika utrzymuje się zbyt wysoka temperatura – stąd produkty reakcji następnych i destrukcji. 2,2':6',2''-Terpirydynę wykryto metodą ¹H NMR jako główny składnik białego osadu wydzielonego ze smolistej mieszaniny w wyniku ekstrakcji stężonym kwasem solnym. Smoliste produkty zaczynają powstawać już po chwili od ogrzania do wrzenia, a wygląd mieszaniny poreakcyjnej po 1 godzinie ogrzewania nie zmienia się w ciągu kolejnych 17 godzin. Analogiczna reakcja prowadzona przez 20 godzin przy ilości rozpuszczalnika 30 cm³ / 1 g **5a** nie daje produktów rozkładu.

Wobec powyższych wyników, można sformułować wniosek, że prowadząc reakcję w warunkach termostatowania można obniżyć ilość rozpuszczalnika do $3 \text{ cm}^3 / 1 \text{ g } \underline{5a}$, natomiast ogrzewając mieszaninę pod chłodnicą zwrotną bezpieczniej jest zastosować mniejsze stężenie (30 cm^3 ksylenu / $1 \text{ g } \underline{5a}$) – wtedy w mieszaninie reakcyjnej utrzymuje się bezpieczna temperatura – około 142°C . Pełną konwersję przy takiej ilości rozpuszczalnika można uzyskać już po 3 godzinach ogrzewania.

Z przeprowadzonych przeze mnie badań nad wpływem rozpuszczalnika wynika, iż syntezę dibromoterpiirydiny *via* sprzęganie Stillego należy prowadzić we wrzącym ksylenie. Duże znaczenie ma także ilość użytego rozpuszczalnika.

3.3.5. Stosunek Pd : ligand

W reakcjach katalizowanych przez układy katalityczne generowane *in situ* z prekursora i liganda zewnętrznego bardzo ważne jest dobranie optymalnego stosunku prekursor/ligand zewnętrzny. W przeprowadzonych badaniach poszukiwano optymalnego stosunku prekursor/ligand zewnętrzny na reakcji sprzęgania 5-bromo-2-tributylostannylopiirydiny z 2,6-dijodopirydyną katalizowanej przez następujące układy katalityczne: a) $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + \text{PPh}_3$, b) $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + \text{P}(\text{OPh})_3$, c) $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + \text{BINAP}$ oraz d) $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + \text{dppf}$. Badania dla różnych ligandów miały na celu sprawdzenie, czy zależność szybkości reakcji od stosunku prekursor/ligand jest jednakowa, czy też różna dla różnych układów typu Pd + L (czy jest zależna od L).

Wyniki badań dla układu a) zamieszczono w tabeli 12. Jak to już obserwowano wcześniej (tabela 1, rezultaty dla PdCl_2 , $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$, $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ i $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]$ bez ligandów fosfinowych), ligand zewnętrzny jest niezbędny – bez L sprzęganie zachodzi mało efektywnie i nieselektywnie. Z danych zawartych w tabeli 8 wynika, iż także dla stosunku prekursor/L = 1 reakcja zachodzi nieefektywnie. Najwyraźniej stężenie liganda fosfinowego jest zbyt niskie, by efektywnie stabilizować kompleksy Pd obecne w środowisku reakcji. Z kolei, gdy stosunek prekursor/L (PPh_3) mieści się w przedziale od 1 : 2 do 1 : 4, sprzęganie zachodzi praktycznie jednakowo efektywnie i selektywnie. Jednak dalszy wzrost stężenia liganda w stosunku do prekursora powoduje znaczny spadek szybkości reakcji. W mieszaninie poreakcyjnej wzrasta stopniowo ilość substratu (2,6-dijodopirydiny 5a) oraz produktu pośredniego (5-bromo-6'-jodo-2,2'-bipirydiny 8a). Fosfina stabilizuje kompleks

Pd(0) (który to kompleks katalizuje reakcję), ale też konkuruje z substratem o miejsca koordynacyjne wokół atomu metalu.

TABELA 12. Wpływ stosunku Pd : PPh₃ na aktywność katalityczną i selektywność sprzęgania.

nr	Pd : L	Zawartość w mieszaninie poreakcyjnej (stosunek molowy)			
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>5a</u>	<u>8a</u>
1	1 : 1	100	15	0	≤ 1
2	1 : 2	100	8	0	≤ 1
3	1 : 4	100	7	0	≤ 1
4	1 : 8	100	7	30	70
5	1 : 16	100	5	45	80
6	1 : 32	100	3	1000	200

Reakcja jak na schemacie 3.4, X = I, R = Bu.
 Warunki reakcji: 140°C, ksylen (60ml/1g 5a), 1 h, [Pd(acac)₂] + PPh₃; 5a : Pd = 100 : 4 (mol.).
 Skład mieszanin poreakcyjnych określono na podstawie ¹H NMR.

Wyniki dla układu katalitycznego b) (L = P(OPh)₃) różniły się znacznie od uzyskanych dla a) (L = PPh₃) (tabela 13). Dla wszystkich badanych stosunków L/Pd (nawet bardzo wysokiego, równego 32) konwersja 5a i 8a była praktycznie ilościowa. Co najciekawsze, w miarę wzrostu L/Pd rosła nieco selektywność sprzęgania – malała zawartość 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydyny w mieszaninie poreakcyjnej.

TABELA 13. Wpływ stosunku Pd : P(OPh)₃ na aktywność katalityczną i selektywność sprzęgania.

nr	Pd : L	Zawartość w mieszaninie poreakcyjnej (stosunek molowy)			
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>5a</u>	<u>8a</u>
1	1 : 1	100	30	0	≤ 1
2	1 : 2	100	20	0	≤ 1
3	1 : 4	100	8	0	≤ 1
4	1 : 8	100	6	0	≤ 1
5	1 : 16	100	7	0	≤ 1
6	1 : 32	100	7	0	≤ 1

Reakcja jak na schemacie 3.4, X = I, R = Bu.
 Warunki reakcji: 140°C, ksylen (60ml/1g 5a), 2 h, [Pd(acac)₂] + P(OPh)₃; 5a : Pd = 100 : 4 (mol.).
 Skład mieszanin poreakcyjnych określono na podstawie ¹H NMR.

Wyniki dla układu katalitycznego b) ($L = P(OPh)_3$) różniły się znacznie od uzyskanych dla a) ($L = PPh_3$) (tabela 13). Dla wszystkich badanych stosunków L/Pd (nawet bardzo wysokiego, równego 32) konwersja **5a** i **8a** była praktycznie ilościowa. Co najciekawsze, w miarę wzrostu L/Pd rosła nieco selektywność sprzęgania – malała zawartość 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydyny w mieszaninie poreakcyjnej.

Układy katalityczne z udziałem fosfin chelatujących – BINAP i dppf (układy c i d) zachowywały się podobnie jak system z PPh_3 (tabela 14). Wpływ stosunku $Pd/ligand$ był tam jednak zdecydowanie bardziej widoczny. Już przy stosunku $Pd/L = 1 : 2$ (co odpowiada stosunkowi $1 : 4$ dla monodentnej PPh_3) reakcja zachodziła wolniej niż dla $Pd/L = 1 : 1$, a po zwiększeniu stosunku $Pd : L$ do $1 : 4$ ($Pd : P = 1 : 8$) sprzęganie nie zachodziło wcale. Wynika to z tego, iż kompleksy z bidentnymi BINAP i dppf są znacznie mniej labilne niż z monodentną PPh_3 , czego można było oczekiwać.

TABELA 14. Wpływ stosunku $Pd : L$ na aktywność katalityczną i selektywność sprzęgania dla fosfin bidentnych.

nr	L	Pd : L	Zawartość w mieszaninie poreakcyjnej (stosunek molowy)			
			1	2	5a	8a
1	BINAP	1 : 1	100	14	0	3
2		1 : 2	100	1	40	55
3		1 : 4	0	0	100	0
4	dppf	1 : 1	100	15	0	4
5		1 : 2	100	6	35	60
6		1 : 4	0	0	100	0

Reakcja jak na schemacie 3.4, $X = I$, $R = Bu$.
 Warunki reakcji: $140^\circ C$, ksylen (60ml/1g **5a**), 3 h, $[Pd(acac)_2] + L$; **5a** : $Pd = 100 : 6$ (mol.).
 Skład mieszanin poreakcyjnych określono na podstawie 1H NMR.

Z przeprowadzonych badań wynika, iż jeśli ligandem zewnętrznym jest trifenylofosfina, stosunek $Pd : L$ powinien się mieścić w przedziale od $1 : 2$ do $1 : 4$, z kolei gdy ligandem jest fosforyn trifenyłu, stosunek $Pd : L$, powinien być większy niż $1 : 4$. Górną granicę tej proporcji wyznaczają trudności z rozdzieleniem mieszaniny poreakcyjnej. Przy bardzo wysokim stosunku $Pd : L$ obecny w mieszaninie poreakcyjnej fosforyn, a także powstały z niego (w trakcie „przerabiania” mieszaniny poreakcyjnej) fosforan z pewnością utrudniałby uzyskanie czystego liganda z dobrą wydajnością. Z tych względów stosunek $Pd : P(OPh)_3$ powinien się mieścić w przedziale $1 : 4$ do $1 : 8$.

3.3.6. Stężenie katalizatora

W kolejnym etapie badań chodziło o ustalenie, czy możliwe jest obniżenie stężenia katalizatora kosztem wydłużenia czasu lub, ewentualnie, podwyższenia temperatury reakcji. Ważne też było ustalenie czasu reakcji niezbędnego do osiągnięcia ilościowej konwersji dijdopirydyny **5a** oraz produktu monosprzęgania **8a** do terpirydyny **1**. Badania przeprowadzono na dwóch układach katalitycznych: $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ i PPh_3 ($\text{Pd} : \text{P} = 1 : 4$) oraz $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ i $\text{P}(\text{OPh})_3$ ($\text{Pd} : \text{P} = 1 : 4$ lub $1 : 8$). Wyniki tych testów zamieszczono w tabeli 15.

TABELA 15. Wpływ stężenia katalizatora i stosunku $\text{Pd} : \text{L}$ na wynik badanej reakcji.

nr	5a : Pd	nL	τ [h]	Zawartość w mieszaninie poreakcyjnej (stosunek molowy)			
				1	2	5a	8a
1	100 : 4	4PPh ₃	2	100	7	0	≤ 1
2	100 : 2	4PPh ₃	2	100	6	0	≤ 1
3	100 : 1	4PPh ₃	2	100	5	20	200
4	100 : 1	4PPh ₃	7	100	6	0	50
5	100 : 4	4P(OPh) ₃	2	100	10	0	≤ 1
6	100 : 2	4P(OPh) ₃	2	100	10	0	≤ 1
7	100 : 2	8P(OPh) ₃	2	100	9	0	≤ 1
8	100 : 1	4P(OPh) ₃	2	100	9	0	≤ 1
9	100 : 1	8P(OPh) ₃	2	100	9	0	≤ 1
10	100 : 0,5	8P(OPh) ₃	2	100	10	50	90
11	100 : 0,5	8P(OPh) ₃	7	100	9	0	≤ 1
12	100 : 0,25	8P(OPh) ₃	2	100	9	450	170
13	100 : 0,25	8P(OPh) ₃	7	100	7	80	120
14	100 : 0,25	8P(OPh) ₃	24	100	8	0	≤ 1
Reakcja jak na schemacie 3.4, X = I, R = Bu. Warunki reakcji: 140°C, ksylen (60ml/1g 5a), $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ + nL. Skład mieszanin poreakcyjnych określono na podstawie ¹ H NMR.							

Jak widać, dla $\text{L} = \text{PPh}_3$ niezbędne jest, by stosunek molowy **5a** : Pd był równy co najmniej 100 : 2, co odpowiada 1% molowemu Pd w stosunku do liczby tworzonych wiązań. Dalsze zmniejszenie stężenia palladu powoduje znaczne wydłużenie czasu reakcji, lub też zatrzymanie się reakcji na pewnym etapie. Może to wynikać z postępującego rozkładu układu katalitycznego, który jest na tyle szybki, że przy zbyt małym stężeniu katalizatora reakcji nie udaje się doprowadzić do końca. Jednakże, dla $\text{L} = \text{P}(\text{OPh})_3$ możliwe jest

uzyskanie pełnej konwersji i dobrej selektywności (nieznacznie gorszej jak dla PPh_3) dla **5a** : Pd = 100 : 0,5, a nawet dla **5a** : Pd = 100 : 0,25. Konieczne było jedynie zwiększenie stężenia P(OPh)_3 w układzie reakcyjnym (Pd : L = 1 : 8), a dla reakcji, w której stosunek **5a** : Pd był równy 100 : 0,25 należało, prowadzić reakcję przez 24 h. To bardzo interesujące wyniki z punktu widzenia zastosowań tej reakcji w syntezie, zwłaszcza w dużej skali, w związku z czym przeprowadzono syntezę dibromoterpirydyny w skali preparatywnej w obecności 0,5% mol. katalizatora ($[\text{Pd}(\text{acac})_2] + 8 \text{P(OPh)}_3$), przy czasie reakcji równym 7 godzin. Wydajność wydzielonego produktu była jednak znacznie mniejsza niż w przypadku zastosowania 2% mol. katalizatora (przy L = PPh_3 , por. rozdział 3.3.8) i wyniosła tylko 44%. Jak widać, 30-krotne (lub większe) powiększenie skali zmusza do użycia większych ilości katalizatora. Być może problemem jest tu nie dość ściśle zachowanie całkowicie bezwodnych i beztlenowych warunków prowadzenia reakcji, co jest łatwe w skali mikro, a trudniejsze w skali laboratoryjnej. Także wydajność syntez w skali preparatywnej w obecności 1% mol. palladu (**5a** : Pd = 100 : 2, L = PPh_3) była niepowtarzalna, wobec tego zdecydowano, że najbardziej odpowiednie będzie stężenie 2% mol.

Konkluzja z badań nad rolą stężenia katalizatora w syntezie dibromoterpirydyny jest następująca: przy prowadzeniu syntezy terpirydyny **1** w skali preparatywnej należy zastosować 2% mol. katalizatora w stosunku do ilości tworzonych wiązań (stosunek **5a** : Pd powinien być równy 100 : 4).

3.3.7. Reakcje uboczne – homosprzęganie

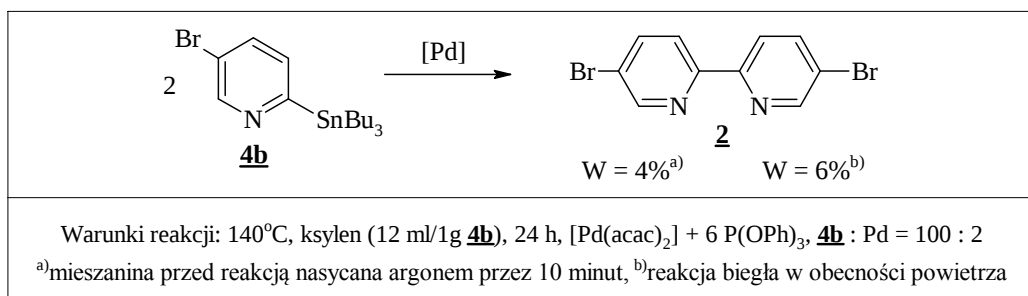
We wszystkich reakcjach, w których konwersja 2,6-dijodopirydyny była ilościowa, obserwowano homosprzęganie stannyłowej pochodnej skutkujące powstawaniem 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydyny **2** (schemat 3.3). Ustalono, że na skalę tworzenia się tego produktu ubocznego nie wpływa nadmiar 5-bromo-2-tributylostannylopirydyny **4b** (tabela 16). Ilość powstającej bipirydyny była prawie jednakowa, bez względu na to, czy stannyłowa pochodna była użyta w niedomiarze (tabela 16, reakcje 4 i 8), czy w nadmiarze (reakcje 1 i 2, a także 5 i 6). Różnice obserwowano jedynie w przypadku zastosowania różnych ligandów – dla układu powstałego z $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ i PPh_3 ilość powstającej bipirydyny była nieco mniejsza (5 – 7%) niż w przypadku układu powstającego z $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ i P(OPh)_3 (8 – 10%), co już opisywano uprzednio.

TABELA 16. Wpływ stosunku substratów na udział reakcji homosprzęgania.

nr	4b : 5a	L	Zawartość w mieszaninie poreakcyjnej (stosunek molowy)	
			1	2
1	2,6 : 1	PPh ₃	100	5
2	2,2 : 1		100	6
3	2 : 1		100	7
4	1,8 : 1		100	5
5	2,6 : 1	P(OPh) ₃	100	8
6	2,2 : 1		100	9
7	2 : 1		100	10
8	1,8 : 1		100	9

Reakcja jak na schemacie 3.4, X = I, R = Bu.
 Warunki reakcji: 140°C, ksylen (60ml/1g **5a**), 5 h, [Pd(acac)₂] + L (Pd : P = 1 : 4); **5a** : Pd = 100 : 6 (mol.).
 Skład mieszanin poreakcyjnych określono na podstawie ¹H NMR.

Wykonano także eksperyment, którego celem było sprawdzenie, czy ogrzewanie stannyłowej pochodnej **4b** z układem katalitycznym, ale bez drugiego substratu **5a**, prowadzi do powstania większych ilości bipirydyny (schemat 3.6). Wykazano, że **4b** przereagowuje całkowicie, jednak produktu homosprzęgania nie powstaje więcej niż w warunkach reakcji z dijdopirydyną (schemat 3.4). Dibromobipirydyna **2** tworzy się obok szeregu innych, niezidentyfikowanych produktów z wydajnością 4% (wydajność określono na podstawie analizy ¹H NMR mieszaniny poreakcyjnej z dodatkiem odważonej ilości substancji wzorcowej).

**SCHEMAT 3.6.**

Ustalono również, że prowadzenie badanej reakcji w obecności powietrza ma mały wpływ na wydajność homosprzęgania. Biorąc pod uwagę wyniki badań na temat roli tlenu w procesie homosprzęgania przeprowadzonych przez Farinę i współpracowników¹⁴⁸ (rozdział 2.2.5.5) oraz wyniki moich badań dotyczących wpływu liganda zewnętrznego na

selektywność i aktywność układu katalitycznego, można wysunąć następujący wniosek: reakcji homosprzęgania bardziej zapobiega dodatek odpowiedniego liganda niż beztlenowe warunki reakcji. Można to stwierdzić, porównując wynik reakcji na schemacie 3.6, gdzie wydajność homosprzęgania wyniosła 4 – 6%, z wynikami umieszczonymi w tabelach w poprzednich podrozdziałach, np. tabela 1, reakcje 14 i 17, gdzie selektywności homosprzęgania wyniosły po 38%, lub tabela 4, reakcja 8, gdzie homosprzęganie zaszło z 24% selektywnością. W przypadku reakcji 14 i 17 z tabeli 1, katalizatorem były, odpowiednio, $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ i $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ bez dodatku liganda zewnętrznego, zaś w przypadku reakcji 8 z tabeli 4, ligandem zewnętrznym była PBu_3 . Widać wyraźnie, że brak liganda zewnętrznego, lub niewłaściwy ligand skutkują dramatycznym wzrostem udziału niepożądanego homosprzęgania. Obecność tlenu mocno przyspiesza tworzenie się produktu homosprzęgania¹⁴⁸, lecz przez dobór odpowiedniego liganda można udział tej reakcji znacznie ograniczyć.

3.3.8. Synteza 5,5''-dibromo-2,2':6',2''-terpirydyny, wydzielanie i oczyszczanie produktu

Wobec przedstawionych w poprzednich punktach wyników badań, wybrano jako najodpowiedniejsze następujące reagenty i warunki reakcji sprzęgania w kierunku otrzymania 5,5''-dibromo-2,2':6',2''-terpirydyny **1**:

- substraty: 2,6-dijodopirydyna **5a** i 5-bromo-2-tributylostannylopirydyna **4b**,
- układ katalityczny $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ + 4 PPh_3 (zastosowanie $\text{P}(\text{OPh})_3$ w miejsce trifenylofosfiny pogarsza nieco selektywność),
- stosunek substratu **5a** do katalizatora równy 100 : 4 (2% mol. palladu w stosunku do ilości tworzonych wiązań),
- ksylen jako rozpuszczalnik, w ilości 30 cm^3 na 1 g **5a**,
- temperatura reakcji: temperatura wrzenia mieszaniny reakcyjnej (ok. 142°C),
- czas reakcji: 3 godziny.

Po zakończeniu reakcji otrzymuje się mieszaninę złożoną z wielu składników (oczekiwanego produktu, stannanów, produktów ubocznych, katalizatora i produktów jego destrukcji). Jako że metoda wydzielania produktu przedstawiona przez Colassona i współpracowników¹⁶⁴, polegająca na odparowaniu rozpuszczalnika i następnie przepuszczeniu pozostałości w dichlorometanie przez krótką kolumnę wypełnioną Al_2O_3

okazała się nieefektywna, przeprowadzono badania dotyczące wydzielania i oczyszczania dibromoterpirydyny z mieszaniny poreakcyjnej.

Dibromoterpirydyna **1**, jako związek o właściwościach zasadowych, roztwarza się w stężonym kwasie solnym, w związku z tym oddzielono ją od organicznych, niezasadowych związków (stannany, składniki układu katalitycznego) za pomocą ekstrakcji. Kwaśny roztwór chlorowodorów zobojętniono następnie węglanem sodu i wydzielono z niego produkt poprzez ekstrakcję dichlorometanem. Otrzymany po odparowaniu CH_2Cl_2 surowy produkt, którego wydajność wynosiła średnio 75%, oprócz dibromoterpirydyny **1** zawierał również dibromobipirydynę **2**, a także inne zanieczyszczenia (między innymi pozostałości stannanów) i wymagał dalszego oczyszczenia.

Surowy produkt próbowano oczyścić metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, dichlorometan) oraz metodą preparatywnej TLC, jednak bez powodzenia, ze względu na duże powinowactwo dibromoterpirydyny do fazy stałej, jak i ze względu na tendencję stannanów do „ciągnięcia się” na kolumnie i na płytkach TLC. Wobec tego, wykonano próby krystalizacji (z węglem aktywnym). Najlepszym rozpuszczalnikiem spośród badanych okazała się pirydyna (wypróbowano jeszcze toluen i chloroform oraz układy chloroform/metanol 1 : 1 i chloroform/metanol 2 : 1 (v/v)). Wydajność krystalizacji wyniosła jednak tylko 40%, co obniżyło wydajność całej reakcji do około 55%.

Kolejną technikę, którą próbowano zastosować, była technika sublimacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Zbierano frakcję w temperaturze 140 - 180°C pod ciśnieniem 1 mm Hg. Wydajność sublimacji wyniosła 51%, ale dużą wadą był tutaj długi czas wykonania (0,25 g oczyszczonego produktu otrzymano po 8 godzinach sublimacji).

Po przebadaniu różnych możliwości opracowano ostatecznie najefektywniejszy sposób wydzielania i oczyszczania produktu. Ustalono, że ekstrakcję stężonym kwasem solnym można zastąpić odsączeniem surowego produktu z zatężonej mieszaniny poreakcyjnej, a następnie bardzo dokładnym przemyciu osadu heksanem. Otrzymuje się wówczas surowy produkt, pozbawiony większości stannanów, z podobną wydajnością co przy ekstrakcji kwasem solnym. Stwierdzono jednak, że produkt należy odsączyć z mieszaniny poreakcyjnej w ciągu 2-3 godzin od zakończenia reakcji, gdyż zauważono, że po dłuższym czasie osad zaczyna zmieniać barwę na pomarańczowo-czerwoną, prawdopodobnie wskutek tworzenia się kompleksów z obecnymi w roztworze związkami palladu (choć główną część palladu w postaci czerni palladowej odsączono z mieszaniny zaraz po zakończeniu reakcji).

Surowy produkt oczyszcza się przez proste przepuszczenie roztworu w dichlorometanie przez warstwę Al_2O_3 w krótkiej, szerokiej kolumnie. Można w ten sposób pozbyć się resztek

katalizatora oraz stannanów. Co ważne, należy zastosować tlenek glinu, który nie został zaktywowany przez suszenie w piecu, gdyż aktywowany zatrzymuje produkt.

Ksylen i dichlorometan, które zastosowano w syntezie i oczyszczaniu liganda, zregenerowano i zastosowano do kolejnych syntez.

Opisana powyżej procedura pozwala otrzymać 5,5'-dibromo-2,2':6',2''-terpirydynę **1** o czystości większej niż 98% (na widmach ^1H i ^{13}C NMR **1** nie obserwuje się sygnałów innych związków), z wydajnością 70%. Preparat ma temperaturę topnienia wyższą od podawanych przez innych autorów o 10 – 20°C (w zależności od publikacji, zob. część eksperymentalna), co świadczy o jego wysokiej czystości. Konkludując, efektem opisanych w niniejszym rozdziale badań nad otrzymywaniem dibromoterpirydyny *via* sprzęganie Stillego jest wygodna metoda pozwalająca otrzymywać ten ligand w ilościach gramowych, w powtarzalny sposób. Uwzględniając fakt, że synteza jest dwuetapowa (w pierwszym etapie otrzymuje się stannyłową pochodną, która w etapie 2 ulega sprzęganiu z 2,6-dijodopirydną), z reaktora o objętości 1 dm³ można uzyskać 17 g liganda. Uważam, że powiększenie skali, np. 10-krotne, nie powinno nastręczać większych trudności. Ponadto, rozpuszczalniki stosowane w syntezie (ksylen, chlorek metylenu) mogą być po zregenerowaniu zawrócone do kolejnych reakcji, co powoduje, że ich zużycie (straty) w przypadku wielokrotnego syntezywania dibromoterpirydyny jest niewielkie.

Należy również zaznaczyć, że otrzymana dibromoterpirydyna **1** jest aktualnie wykorzystywana w syntezach prowadzonych w ramach dwóch prac doktorskich – mgr inż. Michała Krompca i mgr Michała Filapka. Prace te dotyczą polimerów skoniugowanych, w syntezie których monomerami są bitienylowe pochodne m.in. terpirydyny. Atomy bromu w związku **1** są zastępane w reakcjach sprzęgania grupami bitienylowymi. Należy nadmienić, iż reakcje polimeryzacji w warunkach elektrochemicznych są wrażliwe na zanieczyszczenia, a fakt, iż takie polimery uzyskano, świadczy o dużej czystości zsyntezowanych próbek liganda **1**.

3.4. 5,5'-Dibromo-2,2'-bipirydyna

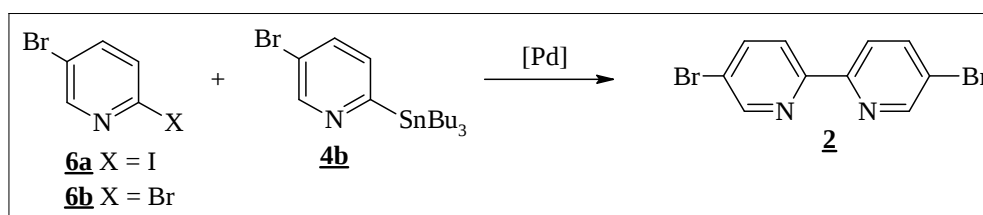
W tym rozdziale opisano wyniki badań nad otrzymywaniem 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydyny **2** z 5-bromo-2-halogenopirydyny **6** w różnego typu reakcjach. Przede wszystkim, badano reakcję sprzęgania Stillego **6** ze stannyłową pochodną **4b**. Podobnie, jak w przypadku dibromoterpirydyny, chodziło o znalezienie odpowiedniego układu katalitycznego,

rozpuszczalnika, warunków reakcji oraz procedury wydzielania czystego liganda ze złożonej mieszaniny poreakcyjnej. Bipirydynę **2** otrzymano również w wyniku homosprzęgania **6a** z użyciem heksabutylodistannanu. Wykonano także próby syntezy **2** z wykorzystaniem reakcji Kumady, jednak bez powodzenia.

Co prawda, dibromobipirydyna powstaje ubocznie w trakcie syntezy dibromoterpirydyny **1**, jednakże wydzielenie jej w postaci czystej jest praktycznie niemożliwe, a z pewnością nieekonomiczne. Wynika to z małej zawartości dibromobipirydyny w mieszaninie poreakcyjnej (do 4% mas.) oraz z oczywistych trudności wydzielenia składnika, którego zawartość jest tak niska.

3.4.1. Badania nad sprzężaniem 5-bromo-2-jodopirydyny z 5-bromo-2-tributylostan-nylopirydyną

W pierwszym etapie badań warunki reakcji opracowane dla sprzęgania w kierunku dibromoterpirydyny **1** spróbowano przenieść na syntezę innego, ważnego liganda tj. 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydyny **2** (schemat 3.7).



SCHEMAT 3.7.

Sprawdzono, czy opracowane wcześniej układy katalityczne są odpowiednie również dla reakcji sprzęgania 5-bromo-2-tributylostanpyridyny **4b** z 5-bromo-2-halogenopirydyną **6**. Przeprowadzono też badania mające na celu sprawdzenie, czy wpływ poszczególnych układów katalitycznych na obie reakcje jest podobny.

Wyniki zamieszczone w tabeli 17 wskazują na podobieństwo między reaktywnością pochodnych pirydyny **5a** i **6a** w reakcjach sprzęgania z pochodną stannyłową **4b**. Podobnie jak w reakcji sprzęgania w kierunku dibromoterpirydyny **1**, także i tutaj układy katalityczne złożone z prekursora palladowego – [Pd(acac)₂] (lub [Pd(dba)₂]) i fosfiny – PPh₃ lub P(OPh)₃ są aktywne w tej reakcji i po 11 godzinach ogrzewania w 120°C nie obserwuje się substratów. Trzeba jednak zaznaczyć, iż pożądany produkt może powstać zarówno w reakcji heterosprzęgania **6** z **4b**, jak i w reakcjach homosprzęgania (pochodnych stannyłowych lub dihalogenopirydyn).

TABELA 17. Wpływ układu katalitycznego na wynik reakcji jak na schemacie 3.7.

nr	Układ katalityczny	Zawartość w mieszaninie poreakcyjnej (stosunek molowy)	
		<u>2</u>	<u>6a</u>
1	[Pd(acac) ₂] + 4 PPh ₃	100	0
2	[Pd(acac) ₂] + 4 P(OPh) ₃	100	0
3	[Pd(dba) ₂] + 4 P(OPh) ₃	100	0
4	[Pd(dba) ₂]	100	90
5	[Pd(dba) ₂] + 4 PBu ₃	100	770
6	[Pd(acac) ₂] + 4 NBu ₃	100	230
7	[Pd(acac) ₂] + 2 <u>2</u>	100	120
Reakcja jak na schemacie 3.7, X = I. Warunki reakcji: 120°C, toluen (50ml/1g <u>6a</u>), 11 h, <u>6a</u> : Pd = 100 : 5 (mol.). Skład mieszanin poreakcyjnych określono na podstawie ¹ H NMR.			

Brak dodatku liganda fosfinowego skutkuje niepełnym przereagowaniem po 11 godzinach ogrzewania. Dodatek aminy alifatycznej jako liganda zewnętrznego powoduje dalszy spadek wydajności. Najgorsze wyniki daje dodatek fosfiny alifatycznej, podobnie jak to było w przypadku syntezy dibromoterpirydyny **1**. Sam produkt reakcji również nie jest najlepszym ligandem zewnętrznym (tabela 17, reakcja 7), można więc przewidzieć, że zastosowanie słabiej niż on koordynujących ligandów nie da dobrych wyników.

Zamieszczone powyżej wyniki potwierdzają możliwość zastosowania w reakcji, jak na schemacie 3.7, obydwu układów katalitycznych wybranych wcześniej dla sprzęgania w kierunku dibromoterpirydyny **1** – zarówno układu złożonego z [Pd(acac)₂] i PPh₃, jak i z tegoż prekursora i P(OPh)₃. W przypadku syntezy związku **1** układ, w którym ligandem był PPh₃ wykazywał nieco wyższą selektywność, ale dawał mniejszą szybkość reakcji. Dla syntezy dibromobipirydyny korzystniejszym wydaje się więc ligand P(OPh)₃, gdyż reakcja homosprzęgania nie wpływa tu na dodatkowe zanieczyszczenie produktu (powstaje w niej ten sam produkt).

W następnym etapie badań sprawdzono, czy substrat do syntezy – 5-bromo-2-jodopirydynę **6a** – można zastąpić mniej aktywną, ale tańszą 2,5-dibromopirydyną **6b**. Wyniki zamieszczone w tabeli 18 wskazują, że jest to możliwe. Dla obu substratów reakcja przebiegła ilościowo przy ogrzewaniu przez 5 godzin w 140°C w obecności 5% molowych katalizatora (tabela 18, reakcje 1 i 2). Jednakże gdy stężenie katalizatora było niższe (stosunek molowy **6** : Pd = 100 : 2), aby osiągnąć pełną konwersję należało przedłużyć czas reakcji do 8 godzin, jednak dało to efekty tylko przy zastosowaniu 5-bromo-2-jodopirydyny.

2,5-Dibromopirydyna nawet po 21 godzinach ogrzewania nie uległa całkowitemu przereagowaniu w tych warunkach.

TABELA 18. Wpływ rodzaju podstawnika w pozycji 2 w 5-bromo-2-halogenopirydynie **6** na wynik reakcji jak na schemacie 3.7.

nr	X	6 : Pd	τ [h]	Zawartość w mieszaninie poreakcyjnej (stosunek molowy)	
				2	6
1	Br	100 : 5	5	100	0
2	I	100 : 5	5	100	0
3	Br	100 : 2	21	100	50
4	I	100 : 2	21	100	0
5	I	100 : 2	8	100	0
6	I	100 : 2	5	100	5

Reakcja jak na schemacie 3.7.
 Warunki reakcji: 140°C, ksylen (50ml/1g **6**), [Pd(acac)₂] + P(OPh)₃ (Pd : P = 1 : 8).
 Skład mieszanin poreakcyjnych określono na podstawie ¹H NMR.

Kolejnym punktem badań były próby skrócenia czasu reakcji poprzez zwiększenie stężenia reagentów. Zmniejszenie ilości rozpuszczalnika z 50 cm³ do 10 cm³ na 1 g **6a** widocznie zwiększyło szybkość reakcji, co objawiło się mniejszą zawartością substratu w mieszaninie poreakcyjnej po 1 godzinie ogrzewania (tabela 19). Dalsze zmniejszenie ilości ksylenu – do 2,5 cm³ na 1 g **6a** nie wpłynęło znacząco na przereagowanie. Biorąc pod uwagę także względy techniczne, o których będzie mowa poniżej, najkorzystniejszą ilością rozpuszczalnika wydaje się 10 cm³ / 1 g **6a**. W tych warunkach, przy zastosowaniu PPh₃ jako liganda zewnętrznego, po 1 godzinie ogrzewania pozostaje jednak jeszcze około 20%

TABELA 19. Wpływ stężenia substratów na wynik reakcji jak na schemacie 3.7. dla układu [Pd(acac)₂] + PPh₃

nr	ksylen (cm ³ / 1g 6a)	Zawartość w mieszaninie poreakcyjnej (stosunek molowy)	
		2	6a
1	50	100	65
2	10	100	30
3	2,5	100	25

Reakcja jak na schemacie 3.7, X = I.
 Warunki reakcji: 140°C, ksylen, 1 h, [Pd(acac)₂] + PPh₃ (Pd : P = 1 : 4); **6a** : Pd = 100 : 2 (mol.).
 Skład mieszanin poreakcyjnych określono na podstawie ¹H NMR.

nieprzereagowanego substratu. Zastąpienie trifenylofosfiny fosforynem trifenyłu pozwala na uzyskanie pełnej konwersji w tym czasie, nawet przy zastosowaniu 2% molowych katalizatora (tabela 20).

TABELA 20. Wpływ stężenia substratów na wynik reakcji dla układu $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + \text{P}(\text{OPh})_3$

nr	ksylen ($\text{cm}^3 / 1\text{g } \mathbf{6a}$)	τ [h]	Pd : L	Zawartość w mieszaninie poreakcyjnej (stosunek molowy)	
				<u>2</u>	<u>6a</u>
1	50	5	1 : 8	100	5
2	10	1	1 : 6	100	0

Reakcja jak na schemacie 3.7, X = I.
 Warunki reakcji: 140°C, ksylen, $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + \text{P}(\text{OPh})_3$; **6a** : Pd = 100 : 2 (mol.).
 Skład mieszanin poreakcyjnych określono na podstawie ^1H NMR.

Zrezygnowano z prowadzenia reakcji sprzęgania 5-bromo-2-jodopirydyny z 5-bromo-2-tributylostanypirydyną bez obecności rozpuszczalnika, ponieważ zamieszczone w rozdziale 3.3.4 wyniki badań nad sprzęganiem w kierunku dibromoterpirydyny w takich warunkach wykazały, że reakcja zachodzi wolniej, prawdopodobnie ze względu na dużą lepkość mieszaniny reakcyjnej i trudności w homogenizacji (duże opory dyfuzyjne). W przypadku reakcji związku **4b** z **6a**, lepkość mieszaniny substratów (i katalizatora) będzie prawdopodobnie jeszcze większa, gdyż ciekłego substratu **4b** stosuje się tutaj mniej. Można więc oczekiwać, że bez dodatku rozpuszczalnika szybkości reakcji sprzęgania w kierunku dibromobipirydyny **2** będzie niska.

Przedstawione w tym rozdziale wyniki badań pozwalają dobrać reagenty i warunki syntezy, umożliwiające uzyskanie 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydyny **2** z dobrą wydajnością. Są to mianowicie:

- substraty: 5-bromo-2-jodopirydyna **6a** i 5-bromo-2-tributylostanypirydyna **4b**,
- układ katalityczny: $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + 6 \text{P}(\text{OPh})_3$,
- stosunek molowy substratu **6a** do katalizatora równy 100 : 2,
- ksylen jako rozpuszczalnik, w ilości 10 cm^3 na 1 g **6a**,
- temperatura reakcji: temperatura wrzenia mieszaniny reakcyjnej (około 142°C),
- czas reakcji: 2 godziny.

Najodpowiedniejszą ilością ksyleny, uwzględniając także kwestie praktyczne, związane z prowadzeniem reakcji w skali preparatywnej, jest 10 cm^3 przypadające na 1 g substratu **6a**. Ilość taka zapewnia dobrą rozpuszczalność substratów, a po zakończeniu reakcji – pełną

rozpuszczalność produktu we wrzącym roztworze, co umożliwia odsączenie powstałej czerni palladowej na gorąco. Z takiego roztworu po oziębieniu można odsączyć do 60% produktu bez zateżania. Po zateżeniu można uzyskać kolejne kilkanaście procent surowego produktu. Podobną ilość można otrzymać w wyniku ekstrakcji kwasem solnym. Dibromobipirydyna posiada bowiem, podobnie jak dibromoterpirydyna, właściwości zasadowe, dzięki czemu można także ją w ten sposób oddzielić od stannanów i składników układu katalitycznego.

Surowy produkt może być oczyszczony poprzez krystalizację z pirydyny (z węglem aktywnym), jednak lepszą metodą jest przepuszczenie roztworu surowego produktu w dichlorometanie przez warstwę Al_2O_3 (wysuszonego w 350°C) w krótkiej, szerokiej kolumnie. Sposób ten jest prostszy i pozwala pozbyć się resztek układu katalitycznego (w tym zwłaszcza silnie rozdrobnionego palladu), czego nie udaje się w wyniku krystalizacji z pirydyny. Otrzymany w ten sposób czysty produkt miał temperaturę topnienia wyższą o $10 - 25^\circ\text{C}$ (w zależności od publikacji) od temperatur topnienia podanych przez innych autorów (zob. część eksperymentalna), co oznacza, że miał większą czystość.

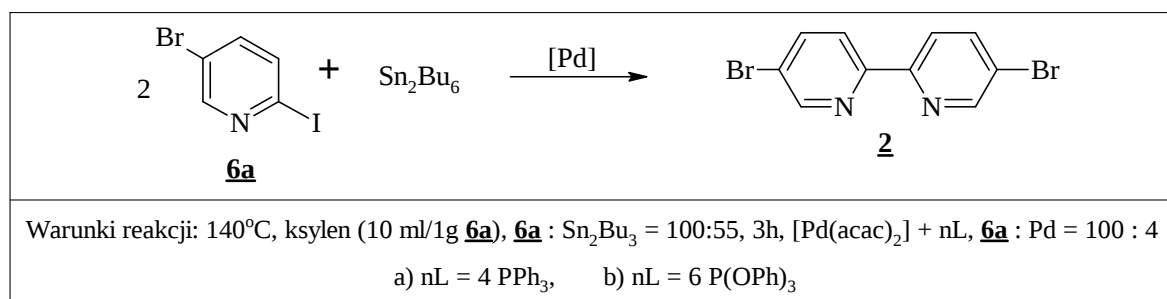
Konkluzja z badań nad otrzymywaniem 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydyny **2** jest następująca. Produkt o czystości większej niż 98% (na widmach ^1H i ^{13}C NMR nie obserwuje się sygnałów innych związków) może być otrzymany *via* sprzęganie 5-bromo-2-tributylostannylopirydyny z 5-bromo-2-jodopirydyną. Uwzględniając dwuetapowy charakter syntezy (synteza stannyłowej pochodnej, a potem sprzęganie), z reaktora o objętości 1 dm^3 można otrzymać w powtarzalny sposób 50 g czystego liganda, z wydajnością 72%. Sama synteza, a także procedura wydzielania produktu są wygodne i, według mnie, dziesięciokrotne powiększenie skali syntezy nie powinno nastręczać trudności. Co ważne, podobnie jak w przypadku otrzymywania dibromoterpirydyny **1**, stosowane rozpuszczalniki (ksylen, dichlorometan) mogą być regenerowane i zawracane do kolejnych syntez.

Związek, którego syntezę opracowano i opisano w niniejszym rozdziale ma obecnie zastosowanie, podobnie jak dibromoterpirydyna **1**, jako substrat w syntezie monomerów (a dalej polimerów przewodzących) i kompleksów rutenu wykazujących luminescencję. W ramach prac doktorskich prowadzonych w Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Koordynacyjnej jest on przekształcany w pochodną bitienylową, a następnie polimeryzowany elektrochemicznie lub stosowany jako ligand w syntezie kompleksów-monomerów (które także są polimeryzowane). Pomyślne przeprowadzenie polimeryzacji w warunkach elektrochemicznych, który to proces jest wrażliwy na zanieczyszczeń, świadczy o wysokiej czystości otrzymanych próbek dibromobipirydyny **2**.

3.4.2. Homosprężanie 5-bromo-2-jodopirydyny z użyciem heksabutylodistannanu

Synteza 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydyny **2** metodą Stillego została już opisana w literaturze przez kilku autorów^{108,194,195} (por. rozdz. 2.3), jednak wszystkie te syntezy dotyczą reakcji homosprężania 2,5-dibromopirydyny przy udziale heksaalkyldistannanu. Katalizatorem w tych reakcjach był $[Pd(PPh_3)_4]$, a czas ogrzewania wynosił około 3 dni.

Wobec popularności tej metody w syntezie związku **2**, sprawdziłam możliwość zastosowania w niej układu katalitycznego i warunków reakcji opracowanych dla sprzęgania 5-bromo-2-tributylostanopirydyny z 5-bromo-2-jodopirydyną. Zamiast 2,5-dibromopirydyny, którą stosowali autorzy publikacji, jako substrat zastosowałam jednak 5-bromo-2-jodopirydynę (schemat 3.8).



SCHEMAT 3.8.

Przeprowadzono próby reakcji jak na schemacie 3.8, wobec układu katalitycznego $[Pd(acac)_2] + L$, gdzie ligandem był PPh_3 lub $P(OPh)_3$. Reakcje prowadzono w ksylenie, w 140°C, przez 3 godziny. Mieszaniny poreakcyjne analizowano po odparowaniu rozpuszczalnika metodą 1H NMR. W przypadku obydwu ligandów odnotowano pełne przereagowanie substratów, jednak w przypadku zastosowania PPh_3 jako liganda zewnętrznego stwierdzono w mieszaninie poreakcyjnej również obecność pewnej ilości (rzędu 20%) niezidentyfikowanych produktów ubocznych.

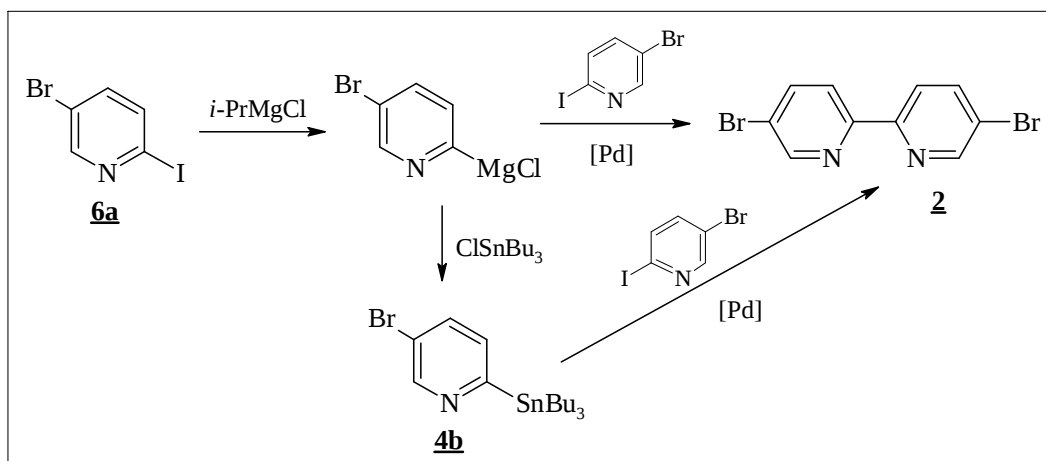
Fosforyn trifenylu okazał się więc być ligandem tworzącym z $[Pd(acac)_2]$ bardziej korzystny dla tej reakcji układ katalityczny. Wobec takich wyników, przeniesiono warunki reakcji na syntezę w skali preparatywnej. Przeprowadzono mianowicie reakcję z użyciem $P(OPh)_3$ jako liganda zewnętrznego, w takich warunkach, jak podano na schemacie 3.8, stosując jednak mniejszą ilość rozpuszczalnika. Reakcję przeprowadzono w dwukrotnie bardziej stężonym roztworze, by uzyskać takie stężenie produktu w mieszaninie poreakcyjnej, jak w przypadku sprzęgania 5-bromo-2-jodopirydyny z 5-bromo-2-tributylostanopirydyną. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano na łaźni olejowej o temperaturze 145°C przez 3 godziny,

jednocześnie mieszając zawartość kolby, ze względu na to, że użyta do reakcji ilość bromojodopirydyny rozpuszcza się w zastosowanej ilości rozpuszczalnika dopiero po podgrzaniu. Z mieszaniny poreakcyjnej odsączono na gorąco czerń palladową i postępowano dalej według procedury opracowanej dla syntezy dibromobipirydyny w reakcji sprzęgania **6a** z **4b**. W rezultacie otrzymano czystą bipirydynę **2** z wydajnością 72%, a więc taką samą, jaką osiągnięto dla reakcji sprzęgania w warunkach podanych w poprzednim punkcie. Jednakże uwzględniając fakt, iż synteza z udziałem heksabutyloDISTANNANU jest jednoetapowa, faktyczna wydajność tej reakcji jest nieco wyższa, niż ta, z którą otrzymano **2** w syntezie dwuetapowej. Metoda ta jest więc bardziej efektywna niż sposób opisany w poprzednim punkcie, jednak z uwagi na wysoką cenę heksabutyloDISTANNANU jest kosztowniejsza.

Metoda syntezy dibromobipirydyny **2** polegająca na homosprzęganiu halogenowych pochodnych pirydyny z udziałem heksaalkyloDISTANNANU jest znana w literaturze, jednak wprowadzone modyfikacje pozwalają na znaczne skrócenie czasu reakcji (z 3 dni do 3 godzin). Jednocześnie, zastosowanie bardziej stabilnego układu katalitycznego ($[Pd(acac)_2] + P(OPh)_3$) w miejsce $[Pd(PPh_3)_4]$ sprawia, że opracowany wariant metody jest wygodniejszy w użyciu.

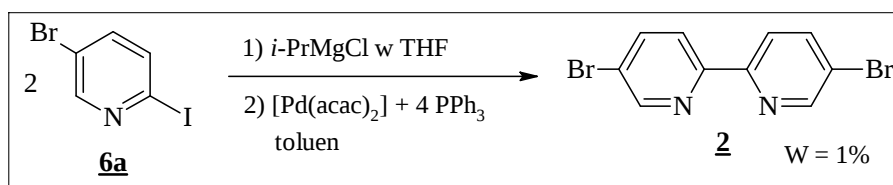
3.4.3. Próby syntezy 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydyny w reakcji sprzęgania Kumady

Jak wiadomo, związki cynoorganiczne są toksyczne. Stąd m.in. bierze się większa popularność sprzęgania Suzukiego niż reakcji Stillego w syntezie biaryli, co zostało omówione w rozdziale 2.2.6. W ramach niniejszej pracy również podjęto próby wyeliminowania stannanów z procedury otrzymywania dibromobipirydyny. Stosowana przeze mnie metoda syntezy stannylowych pochodnych pirydyny opiera się na związkach magnezoorganicznych, o których wiadomo, że mogą ulegać reakcjom sprzęgania w obecności katalizatorów palladowych lub niklowych²²⁶. Wobec powyższego sprawdziłam, czy możliwe jest otrzymanie **2** poprzez bezpośrednie sprzęganie **6a** ze związkiem magnezoorganicznym, z pominięciem pochodnej stannylowej **4**. Dodatkową zaletą tej reakcji, poza wyeliminowaniem związków cynoorganicznych, byłoby to, że można by ją prowadzić w wariacie „one pot”. Schemat 3.9 przedstawia ideę tej reakcji w zestawieniu z metodą wykorzystującą związki cynoorganiczne.



SCHEMAT 3.9.

Próba reakcji otrzymania dibromobipirydyny w reakcji jak na schemacie 3.10 zakończyła się jednak niepowodzeniem. W mieszaninie poreakcyjnej zaobserwowano obecność substratu **6a**, produktu jego dejodowania i jedynie około 1% bipirydyny **2**.



SCHEMAT 3.10.

Wobec takiego wyniku zrezygnowano z dalszych prób otrzymania produktów sprzęgania z pominięciem reakcji stannylowania.

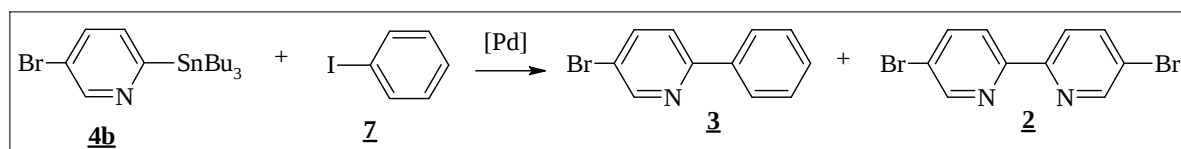
3.5. 5-Bromo-2-fenylpirydyna

Kolejnym związkiem, nad którego syntezą prowadzono badania w ramach niniejszej pracy jest 5-bromo-2-fenylpirydyna **3**. Związek ten jest znany w literaturze, opisano kilka metod otrzymywania go, metody te przedstawiono w rozdziale 2.4.2. Nikt jednak nie otrzymał go jeszcze metodą sprzęgania Stillego. Postanowiono więc otrzymać 5-bromo-2-fenylpirydynę w reakcji sprzęgania jodobenzenu z 5-bromo-2-tributylostannylopirydyną. Wybór jodobenzenu spośród substratów typu PhX ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) był dość oczywisty – jodopochodne są szczególnie reaktywne w reakcjach sprzęgania^{119,121}.

Badania nad sprzęganiem jodobenzenu z 5-bromo-2-tributylostannylopirydyną **4b** (schemat 3.11), o których traktuje niniejszy rozdział, miały trzy zadania. Pierwszym z nich było opracowanie alternatywnej (w stosunku do znanych) drogi syntezy ważnego związku,

jakim jest 5-bromo-2-fenylopirydyna. Drugim zadaniem było pokazanie nowej możliwości wykorzystania w syntezie (*via* sprzęganie) 5-bromo-2-tributylostannylopirydyny. I wreszcie, po trzecie, chodziło o porównanie reaktywności 2,6-dijodopirydyny i jodobenzenu w reakcji sprzęgania Stillego z tą samą pochodną stannyłową **4b**.

W produktach reakcji sprzęgania jodobenzenu z **4b** obserwowano, obok produktu pożądanego, także produkt homosprzęgania stannyłowej pochodnej – dibromobipirydynę **2** (schemat 3.11), podobnie jak to było w przypadku syntezy dibromoterpirydyny **1**. Podczas badań nad opracowaniem nowej drogi syntezy związku **3** starano się tak dobrać układy katalityczne i warunki reakcji, aby udział reakcji homosprzęgania był jak najmniejszy. Ważny był także czas, w którym substraty przereagowały całkowicie (wskazane byłoby, by był możliwie krótki). Podobnie, jak w przypadku terpirydyny, jako wskaźniki efektywności układów katalitycznych brano pod uwagę dwa czynniki – selektywność reakcji oraz aktywność układu katalitycznego. W reakcjach syntezy bromofenylopirydyny **3** obserwowanym produktem ubocznym był produkt homosprzęgania pochodnej stannyłowej – dibromobipirydyna **2** (schemat 3.11). Stosunek **3** do **2** w mieszaninie poreakcyjnej był miarą selektywności reakcji. Miarą aktywności był stopień przereagowania substratów przy jednakowym czasie reakcji.



SCHEMAT 3.11.

3.5.1. Poszukiwania efektywnych układów katalitycznych dla reakcji sprzęgania jodobenzenu z 5-bromo-2-tributylostannylopirydyną

Badania rozpoczęto od próby sprzęgnięcia substratów **4b** i **7** z udziałem układu katalitycznego, uznanego przeze mnie jako najbardziej efektywnego dla reakcji syntezy dibromoterpirydyny **1** – $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + 4 \text{ PPh}_3$. Okazało się jednak, że aktywność i selektywność tego układu w sprzęganiu substratu **4b** z jodobenzenem nie jest zadowalająca (tabela 21, reakcje 1 i 2). Po 2,5 godzinach ogrzewania w temperaturze 140°C przereagowanie nadal nie było całkowite, a po doprowadzeniu reakcji do końca – udział produktu homosprzęgania w produktach reakcji wynosił prawie 20% (stosunek **3** do **2** równy 100 : 23).

TABELA 21. Poszukiwania efektywnego układu katalitycznego typu $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + \text{L}$ dla reakcji jak na schemacie 3.11.

nr	L	τ [h]	ilość rozpuszczalnika ($\text{cm}^3 / 1\text{g } \underline{\text{Z}}$)	Zawartość w mieszaninie poreakcyjnej (stosunek molowy)		
				<u>3</u>	<u>2</u>	<u>4b</u>
1	PPh_3	2,5	10	100	20	40
2		24	10	100	23	0
3	AsPh_3	24	10	100	18	0
4	SbPh_3	24	10	100	8	68
5	$\text{P}(\text{o-MeC}_6\text{H}_4)_3$	24	10	100	100	0
6	PCy_3	3	30	100	75	310
7	- ^{a)}	3	30	100	30	26
8	$\text{P}(\text{OPh})_3$	3	30	100	6,5	0
9		24	10	100	9	0
10	$\text{P}[\text{O}(\text{p-ClC}_6\text{H}_4)]_3$	24	10	100	13	0
11	$\text{P}[\text{O}(2,4\text{-(t-Bu)}_2\text{C}_6\text{H}_3)]_3$	24	10	100	50	0
12	$\text{P}(\text{OMe})_3$	0,5	30	100	30	550
13	-	0,5	30	100	130	1950
Reakcja jak na schemacie 3.11. Warunki reakcji: 140°C , ksylen, $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + \text{L}$ ($\text{Pd} : \text{L} = 1 : 4$); $\underline{\text{Z}}$: $\text{Pd} = 100 : 2$ (mol.). Skład mieszanin poreakcyjnych określono na podstawie ^1H NMR. ^{a)} jako prekursor palladowy zastosowano $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$.						

Aby stwierdzić, czy można zastosować sprzęganie Stillego związków **4b** i **7** jako efektywną metodę syntezy 5-bromo-2-fenylopirydyny, zbadano szereg układów katalitycznych w poszukiwaniu najbardziej aktywnego i jednocześnie umożliwiającego selektywne prowadzenie reakcji. Wyniki przedstawiono w tabeli 21. Badano głównie układy składające się z $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ jako prekursora palladowego i dodatku 4 ekwiwalentów liganda zewnętrznego L, ale sprawdzono także kompleks przez wielu autorów uznawany jako jeden z najefektywniejszych w tego typu reakcjach - $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (bez dodatku fosfiny). Okazało się jednak, że kompleks ten katalizuje omawianą reakcję z jeszcze mniejszą selektywnością niż układ $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + 4 \text{PPh}_3$ (tabela 21, reakcja 7).

Także trifenyloarsyna i trifenylostybina (tabela 21, reakcje 3 i 4) nie dały zadowalających wyników, choć układ $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3] + 4 \text{AsPh}_3$ okazał się bardzo efektywny w sprzęganiu jodobenzenu z winylotributylocyną¹³¹.

Z fosfin, które wypróbowano jako ligandy zewnętrzne w układach $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + 4 \text{ L}$, najlepsza okazała się mimo wszystko PPh_3 . Bardziej rozbudowana fosfina, (tris(*o*-tolilo)fosfina) a także fosfina alifatyczna – tricykloheksylofosfina, tworzyły z prekursorem układy mniej efektywne. W przypadku PCy_3 układ był mniej aktywny i dodatkowo reakcja przebiegała mniej selektywnie, natomiast dla tris(*o*-tolilofosfiny) konwersja była ilościowa, ale reakcja zachodziła nieselektywnie (obserwowano dużo produktu homosprzęgania).

O wiele lepsze efekty przyniosło zastosowanie fosforynów aromatycznych – fosforynu trifenylu i fosforynu tris(*p*-chlorofenylu), przy czym bardziej akceptorowy $\text{P}[\text{O}(\text{p-ClC}_6\text{H}_4)]_3$ działał nieco gorzej. Fosforyn o dużym kącie Θ (tabela 21, reakcja 11) tworzył natomiast z prekursorem układ, w obecności którego reakcja biegła znacznie mniej selektywnie. Z uwagi na duży wpływ parametru Θ na wynik reakcji, zbadano też ligand charakteryzujący się bardzo małą zawadą steryczną – fosforyn trimetylu (tabela 21, reakcja 12). Zaobserwowano jednak znaczne pogorszenie selektywności reakcji i aktywności takiego układu katalitycznego w stosunku do układu $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + 4 \text{ P(OPh)}_3$. Jeszcze gorsze efekty uzyskano w przypadku zastosowania jako katalizatora $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ bez liganda zewnętrznego.

Najlepszym, zarówno pod względem selektywności, jak i aktywności spośród badanych układów katalitycznych w reakcji sprzęgania pochodnej **4b** z jodobenzenem okazał się układ składający się z $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ i P(OPh)_3 jako liganda zewnętrznego. Już po trzech godzinach ogrzewania w mieszaninie reakcyjnej nie obserwowano substratów, a produktu ubocznego było tylko 6,5 – 9%, co wśród badanych układów było najlepszym wynikiem. Jeżeli chodzi o aktywność tego układu w porównaniu z aktywnością innych układów, m.in. $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + 4 \text{ PPh}_3$, to wynik ten jest zgodny z wynikami badań nad sprzęganiem **4b** z jodopirydynami **5a** i **6a**. Dosyć intrygujące są natomiast różnice w selektywności reakcji katalizowanych przez te układy wobec różnych sprzęganych halogenków arylowych. Potwierdzają one wysunięty przez Mitchella¹⁷² wniosek na temat złożoności reakcji Stillego i różnic w układach reakcyjnych odpowiednich dla różnych substratów.

Wobec tak dobrego wyniku reakcji dla układu $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + \text{P(OPh)}_3$, wybrano go jako najbardziej odpowiedni dla reakcji sprzęgania jodobenzenu z 5-bromo-2-tributylostannylopirydyną w kierunku 5-bromo-2-fenylopirydyny i w dalszych badaniach stosowano już tylko ten układ.

Wobec tak krótkiego czasu reakcji w 140°C uznano, że nie ma potrzeby stosować wyższej temperatury, a co za tym idzie – droższych, wysokowrzących rozpuszczalników. Tylko niewielkie różnice w selektywności reakcji w ksylenie i w wyżej wrzących mezytylenie i *p*-cymenie także skłaniają do stosowania tańszego ksylenu. Z drugiej jednak strony użycie toluenu i niższej temperatury powoduje już bardziej znaczny wzrost udziału homosprzęgania. Wobec tego uznano, iż reakcję należy prowadzić w ksylenie, w temperaturze 140°C.

Sprawdzono też, jak bardzo odtlenienie środowiska reakcji ma wpływ na zahamowanie procesu homosprzęgania. Okazało się, że gdy całkowicie zrezygnowano z nasycania argonem, w mieszaninie poreakcyjnej było tylko o 1% więcej bipirydyny **2** (tabela 22, reakcja 8).

Zbadano także znaczenie stężenia reagentów, głównie pod kątem selektywności, gdyż szybkość reakcji przy stosowanym układzie katalitycznym jest na tyle wysoka, że nie starano się już jej poprawiać. Zauważono, że zwiększenie ilości rozpuszczalnika z 10 cm³ do 30 cm³ na 1 g **7** widocznie poprawia selektywność, podczas gdy dalszy dodatek ksylenu już tylko słabo wpływa na udział homosprzęgania (tabela 23). Wobec takich wyników wybrano jako najodpowiedniejszą ilość rozpuszczalnika równą 30 cm³ / 1 g **7**.

TABELA 23. Wpływ stężenia substratów na wynik reakcji jak na schemacie 3.11.

nr	ilość rozpuszczalnika (cm ³ / 1g 7)	Zawartość w mieszaninie poreakcyjnej (stosunek molowy)		
		3	2	4b
1	10	100	9	0
2	30	100	6	0
3	60	100	5	0

Reakcja jak na schemacie 3.11.
 Warunki reakcji: 140°C, ksylen, 3 h, [Pd(acac)₂] + P(OPh)₃ (Pd : P = 1 : 4); **7** : Pd = 100 : 2 (mol.).
 Skład mieszanin poreakcyjnych określono na podstawie ¹H NMR.

3.5.3. Wpływ stężenia katalizatora i stosunku Pd : P(OPh)₃ na wynik reakcji

Tabela 24 prezentuje wyniki badań dotyczących wpływu stężenia katalizatora na wynik sprzęgania w kierunku 5-bromo-2-fenylopirydyny. Okazuje się, że zwiększenie dodatku kompleksu palladu z 2% molowych w stosunku do jodobenzenu do 5% molowych nie wpływa na selektywność reakcji, dlatego też nie ma uzasadnienia dla stosowania wyższych stężeń katalizatora.

TABELA 24. Wpływ stężenia katalizatora na wynik reakcji jak na schemacie 3.11.

nr	<u>Z</u> : Pd	Zawartość w mieszaninie poreakcyjnej (stosunek molowy)		
		<u>3</u>	<u>2</u>	<u>4b</u>
1	100 : 2	100	6	0
2	100 : 5	100	6	0

Reakcja jak na schemacie 3.11.
 Warunki reakcji: 140°C, ksylen (30cm³ / 1g Z), 3 h, [Pd(acac)₂] + P(OPh)₃ (Pd : P = 1 : 4).
 Skład mieszanin poreakcyjnych określono na podstawie ¹H NMR.

Zaobserwowano również, że istnieje pewien wpływ stosunku prekursor/ligand na selektywność reakcji. Wyniki tych badań przedstawia tabela 25. Zastosowanie samego [Pd(acac)₂] jako katalizatora, przy braku liganda zewnętrznego skutkuje bardzo niską wydajnością reakcji. Dodatek P(OPh)₃ znakomicie poprawia wyniki, przy czym im więcej fosforynu w zakresie Pd : L = 1 : 2 do 1 : 8, tym większa selektywność reakcji. Z drugiej strony jednak, przy większych ilościach P(OPh)₃, różnice te są już niewielkie, co sprawia, że stosowanie powyżej sześciu moli fosforynu na jeden mol atomów palladu nie jest korzystne, ze względu na duże zużycie liganda i zanieczyszczenie produktu fosforynem, który staje się znaczącym składnikiem mieszaniny poreakcyjnej (przy stosunku Z : Pd równym 100 : 2 i Pd : L = 1 : 8 fosforynu jest już 16% molowych w stosunku do Z).

TABELA 25. Wpływ stosunku Pd : P(OPh)₃ na wynik reakcji jak na schemacie 3.11.

nr	Pd : P	Zawartość w mieszaninie poreakcyjnej (stosunek molowy)		
		<u>3</u>	<u>2</u>	<u>4b</u>
1	brak P(OPh) ₃	100	130	1950
2	1 : 2	100	15	0
3	1 : 4	100	6	0
4	1 : 6	100	4	0
5	1 : 8	100	3,5	0

Reakcja jak na schemacie 3.11.
 Warunki reakcji: 140°C, ksylen (30cm³ / 1g Z), 0,5 h, [Pd(acac)₂] + P(OPh)₃; Z : Pd = 100 : 2 (mol.).
 Skład mieszanin poreakcyjnych określono na podstawie ¹H NMR.

Z opisanych w tym rozdziale badań wynika, iż w reakcji sprzęgania stannyłowej pochodnej 4b z jodobenzenem należy zastosować układ katalityczny składający się z [Pd(acac)₂] i P(OPh)₃ w stosunku 1 : 6, w ilości 2% molowych w stosunku do substratów.

3.5.4. Otrzymywanie czystej 5-bromo-2-fenylopirydyny w reakcji sprzęgania Stillego

Dzięki badaniom opisanym w punktach 3.5.1 – 3.5.3 udało się dobrać efektywny układ katalityczny i warunki reakcji dla sprzęgania 5-bromo-2-tributylostannylopirydyny **4b** z jodobenzenem **7** w kierunku tworzenia 5-bromo-2-fenylopirydyny. Reakcja w tych warunkach biegnie nawet szybciej i jest bardziej selektywna niż sprzęganie związku **4b** z 2,6-dijodopirydyną i z 5-bromo-2-jodopirydyną. Warunki te są następujące:

- układ katalityczny: $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + 6 \text{P}(\text{OPh})_3$,
- stosunek molowy substratu **7** do palladu równy 100 : 2,
- ksylen jako rozpuszczalnik, w ilości 30 cm³ na 1 g **7**,
- temperatura 140°C (lub temperatura wrzenia mieszaniny reakcyjnej)
- czas reakcji: 0,5 godziny.

Z mieszaniny reakcyjnej w trakcie ogrzewania wypada czern palladowa, którą należy po zakończeniu reakcji odsączyć. Okazało się jednak, że wydzielenie produktu z mieszaniny poreakcyjnej nie jest takie proste, jak w przypadku dibromoterpirydyny i dibromobipirydyny. Bromofenylopirydyna **3** jest bowiem dużo lepiej rozpuszczalna w rozpuszczalnikach organicznych niż oligopirydyny i nie udaje się jej wytrącić z roztworu poreakcyjnego. Zadanie mieszaniny poreakcyjnej (po odparowaniu ksylenu) odpowiednią ilością heksanu daje natomiast możliwość usunięcia części produktu ubocznego – dibromobipirydyny **2** poprzez odsączenie nierozpuszczonego osadu. Jednakże znacząca rozpuszczalność **2** w heksanie powoduje, że nie można w ten sposób pozbyć się całkowicie tego związku z mieszaniny.

Dzięki przepuszczeniu roztworu produktów reakcji w heksanie przez warstwę Al_2O_3 można usunąć resztki katalizatora, które przeszkadzają w dalszych etapach oczyszczania. Należy jednak zastosować nieaktywowany Al_2O_3 , gdyż suszony w piecu zatrzymuje produkt. Po tej operacji w roztworze pozostaje jednak, oprócz 5-bromo-2-fenylopirydyny, dibromobipirydyna **2** i większość stannanów (głównie jodotributylocyna).

Stannany można usunąć zadając mieszaninę stężonym kwasem solnym. Pochodne pirydyny przechodzą wówczas w chlorowodorki, a stannany pozostają w fazie organicznej. Jednak do przeprowadzenia zasadowych produktów reakcji, przede wszystkim bromofenylopirydyny **3** do fazy kwasowej trzeba zużyć dużo więcej 36% roztworu HCl niż w przypadku dibromobipirydyny i dibromoterpirydyny (otrzymanie 1 g czystego produktu wiąże się ze zużyciem ok. 0,35 dm³ stężonego kwasu solnego). Po zobojętnieniu za pomocą stałego Na_2CO_3 , ekstrakcji dichlorometanem i odparowaniu uzyskuje się produkt

zanieczyszczony dibromobipirydyną. Można go jednak oczyścić chromatograficznie, na kolumnie wypełnionej żelalem krzemionkowym, stosując jako eluent dichlorometan. W tych warunkach produkt **3** jest eluowany z kolumny jako pierwszy związek – łatwo więc udaje się go oddzielić od dibromobipirydyny. Jednakże chromatografia kolumnowa bez wcześniejszego zastosowania ekstrakcji kwasem solnym jest nieskuteczna. Produkt zanieczyszczony jest wówczas stannanami, które bardzo trudno oddzielić chromatograficznie ze względu na ich (ogólnie znaną) tendencję do „ciągnięcia się” na kolumnie. Dlatego ekstrakcja kwasem solnym jest konieczna i mimo dużego zużycia kwasu nie można jej pominąć.

Opracowana w ramach niniejszej pracy i opisana powyżej procedura pozwala na otrzymanie w powtarzalny sposób w ilościach gramowych, z dużą wydajnością (72%) 5-bromo-2-jodopirydyny o czystości powyżej 98% (na widmach ^1H i ^{13}C NMR nie obserwuje się sygnałów innych związków). Zmierzona temperatura topnienia otrzymanego preparatu była wyższa od temperatur uzyskiwanych przez innych autorów (o 3 – 13°C, w zależności od publikacji; zob. część eksperymentalna); oznacza to wysoką czystość otrzymanego związku. Związek ten ma potencjalne zastosowanie w syntezie kompleksów o właściwościach luminescencyjnych. W ramach pracy doktorskiej mgr Michała Filapka bromofenylopirydyna będzie bowiem przekształcana w pochodną bitienylową (analogicznie jak ligandy **1** i **2**), a pochodna bitienylowa – stosowana do syntezy ortometalowanych kompleksów irydu.

Powiększenie skali opracowanej syntezy nie powinno nastroczać trudności. Np. aby otrzymać 25 g czystego produktu, do etapu stannyłowania i do etapu sprzęgania wystarczające będą reaktory o objętości 1 L. Następne etapy, tj. ekstrakcję stężonym kwasem, zobojętnianie i ekstrakcję dichlorometanem wymagają użycia typowego reaktora (ekstraktora) z mieszałką o objętości 15 L. Etap ostatni, tj. chromatografia kolumnowa wymagać będzie zastosowania kolumny o średnicy 10 cm i wysokości 1 m, co także nie jest technicznie trudne.

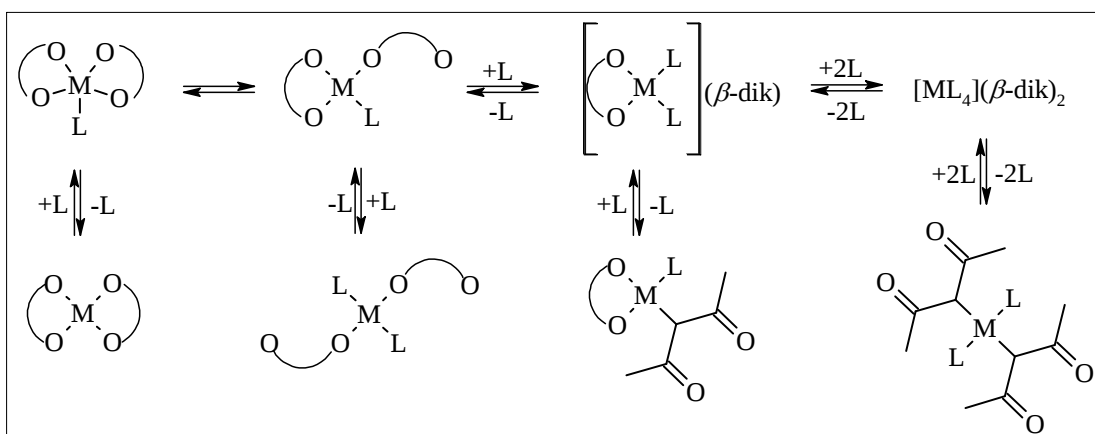
3.6. Powstawanie rzeczywistego katalizatora w środowisku reakcji sprzęgania

Jednym z ważnych celów niniejszej pracy było zastąpienie powszechnie stosowanego w reakcjach sprzęgania Stillego $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ bardziej trwałymi i wygodnym w użyciu układami katalitycznymi. Aktywne katalitycznie kompleksy były więc przeze mnie generowane z trwałego prekursora, jakim był $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$, i liganda *P*-donorowego. Układy typu: trwały i prosty prekursor palladowy + ligand zewnętrzny były niejednokrotnie badane jako katalizatory w reakcjach sprzęgania^{99,131}. W reakcjach Stillego jako prekursorzy stosuje się często $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ i $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$, a jako ligandy zewnętrzne – najczęściej PPh_3 ¹¹⁷. Układy

katalityczne bazujące na $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ cieszą się jednak popularnością w innych reakcjach sprzęgania. Układ złożony z acetyloacetonianu palladu jako prekursora oraz rozbudowanego fosforynu został zastosowany w sprzęganiu Hiyamy trimetoksylilobenzenu z bromkami i chlorkami aryłowymi²²⁷. Katalizatory palladowe generowane *in situ* z $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ i fosfin wykorzystano m.in. w reakcjach uwodornienia²²⁸, czy też do otrzymywania eterów w reakcji dienów z alkoholami^{229,230}. Układ katalityczny złożony z prekursora palladowego i fosfiny oraz dodatku kwasu karboksylowego został zastosowany do allilowania aniliny alkoholem allilowym w środowisku wodnym, przy czym wśród wielu testowanych prekursorów i fosfin $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ oraz PPh_3 i $\text{P}(\text{OPh})_3$ były jednymi z najbardziej efektywnych²³¹.

Acetyloacetonian palladu, gdy stosowany jest jako katalizator bez dodatku liganda zewnętrznego, może ulec termicznemu rozkładowi do czerni palladowej, co ogranicza jego zastosowanie. Proces taki zaobserwowano podczas katalitycznej, wewnątrzcząsteczkowej hydroaminacji aminoalkinów: w obecności $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ jako katalizatora hydroaminacja w kierunku 2-benzylopiroliny nie zaszła w ogóle, podczas gdy zastosowanie $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{acac})_2]$ pozwoliło na osiągnięcie 68-procentowej wydajności²³².

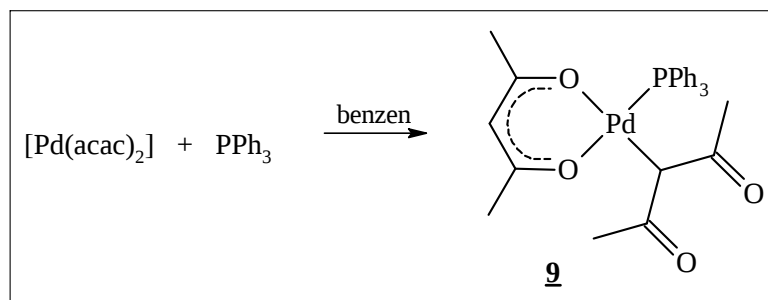
Także z moich badań, opisanych w poprzednich punktach wynika, iż bez dodatku liganda zewnętrznego, najlepiej fosfiny, $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ jest mało efektywnym katalizatorem reakcji sprzęgania pochodnych pirydyny w kierunku pochodnej terpirydyny, bipirydyny czy fenylopirydyny.



SCHEMAT 3.12.

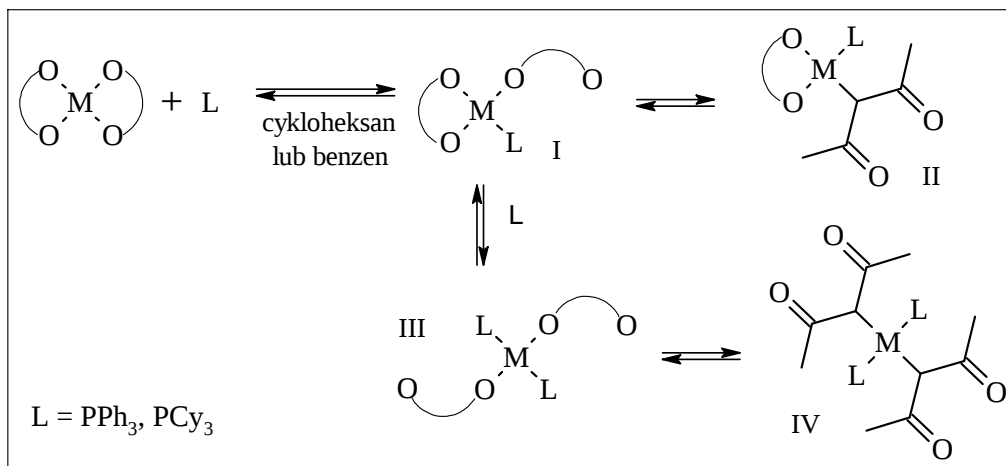
Prace innych autorów pozwoliły na ustalenie, że β -diketoniany palladu i platyny ($[\text{M}(\text{acac})_2]$, $[\text{M}(\text{tfacac})_2]$, $[\text{M}(\text{hfacac})_2]$, $\text{M} = \text{Pd}, \text{Pt}$) reagują z ligandami *P*- i *N*-donorowymi, tworząc w zależności od substratów i warunków reakcji różne kompleksy (schemat 3.12)²³³⁻²³⁵. Tak więc w warunkach reakcji, które były wykonane przeze mnie w ramach niniejszej pracy, w obecności fosfin i pochodnych pirydyny, $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ z pewnością

przekształcał się w roztworze reakcyjnym w inne kompleksy, i w żadnym z zastosowanych podczas badań układów nie był on właściwym katalizatorem. Wiadomo również, że acetyloacetonian palladu(II) reaguje z 1 ekwiwalentem trifenylfosfiny tworząc kompleks przedstawiony na schemacie 3.13²³⁶. Struktura tego kompleksu została określona metodą strukturalnej analizy rentgenowskiej²³⁷. Analogiczny kompleks otrzymano w reakcji $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ z pirydyną²³⁶.



SCHEMAT 3.13.

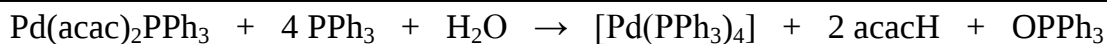
Ratovskii i współpracownicy²³⁸ wykazali, że w obecności trzech cząsteczek PPh_3 na atom palladu, $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ tworzy kompleks $[\text{Pd}(\text{C}^3\text{-acac})_2(\text{PPh}_3)_2]$ (struktura IV, schemat 3.14). Według nich, w układzie reakcyjnym zachodzą reakcje takie, jakie przedstawiono na schemacie 3.14. W przypadku zastosowania tris(cykloheksylo)fosfiny, ze względów sterycznych reakcja zatrzymuje się na strukturach I i III (przy stosunkach Pd : P w roztworze równych odpowiednio 1 : 1 i 1 : 3), podczas gdy w reakcji z trifenylfosfiną powstają w tych warunkach struktury II i IV. Struktura II (związek **9**) nie jest przejściowym kompleksem w tworzeniu się struktury IV; potwierdzono, że związek **9** nie reaguje z nadmiarem PPh_3 . Nieco inaczej zachowuje się $[\text{Pd}(\text{acac})_2\text{PBu}_3]$ – reagując z tributylfosfiną daje różne kompleksy w zależności od warunków reakcji²³⁹.



SCHEMAT 3.14.

Autorzy, którzy jako pierwsi otrzymali związek **9**, postulowali również, że w nadmiarze trifenylofosfiny redukuje się on do $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ ²³⁶. Próby takiej reakcji wykonane przeze mnie nie powiodły się: na widmie ^{31}P NMR produktu, który się tworzył w tych warunkach, nie obserwowałam sygnału przy 15 ppm (ani żadnych sygnałów w zakresie do 23 ppm) charakterystycznego dla $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$. Wykonałam także analizę ^{31}P NMR roztworów $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + 6 \text{PPh}_3$ oraz $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + 6 \text{P(OPh)}_3$ w ksylenie- d_{10} . Jednak ani w temperaturze pokojowej, ani nawet po podgrzaniu do temperatury 100°C nie obserwowałam na widmach sygnałów odpowiadających związkom typu $[\text{PdL}_4]$ (wg literatury 15 ppm dla $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ w toluenie w 80°C ²⁴⁰, 138 ppm dla $[\text{Pd}(\text{P(OPh)}_3)_4]$ w CDCl_3 ²⁴¹).

Belykh i współpracownicy również udowodnili, że $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ nie redukuje się pod wpływem samej tylko trifenylofosfiny w benzenie, ustalili za to, że taka reakcja zachodzi w obecności wody, przy czym woda potrzebna jest w ilości stechiometrycznej (schemat 3.15)²⁴²⁻²⁴⁴. Badania te były prowadzone wyłącznie w temperaturze pokojowej. Wyniki uzyskane przeze mnie pokazują, iż nawet znaczne podwyższenie temperatury (nawet do 100°C) nie prowadzi do redukcji Pd(II) do Pd(0) w obecności jedynie trifenylofosfiny.



SCHEMAT 3.15.

W podobny sposób $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ reaguje z PBu_3 ²³⁹ (w temperaturze pokojowej). Tu również w obecności wody tworzy się $[\text{Pd}(\text{PBu}_3)_4]$ i powstaje tlenek tributylfosfiny. Także reakcja fosforynu trietylu z $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ i wodą prowadzi do podobnych produktów (schemat 3.16)²⁴³, można więc przypuszczać, że podobnie będzie się zachowywał układ $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + \text{P(OPh)}_3$.



SCHEMAT 3.16.

Kompleksy utworzone z $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ i fosfin katalizują utlenienie fosfiny. W obecności tlenu następuje utlenienie fosfin do tlenków i odtworzenie $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ ²⁴⁵.

Wszyscy badacze zajmujący się sprzęganiem Stillego przyjmują, że właściwym katalizatorem w tych reakcjach jest kompleks palladu(0). Mimo tego, że fosfina nie jest zdolna do redukcji $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ w bezwodnych warunkach, to taki kompleks może tworzyć się w środowisku reakcji dzięki redukującym właściwościom związku cynoorganicznego⁹⁹. Wobec tego, wykonałam widmo ^{31}P NMR w temperaturze pokojowej oraz w 100°C

mieszaniny $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$, PPh_3 i 5-bromo-2-tributylostannylopirydyny (1 : 6 : 2) w ksylenie- d_{10} . Na widmie wykonanym w temperaturze pokojowej pojawił się sygnał przy 21,8 ppm, pochodzący najprawdopodobniej od kompleksu $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3]$ (wg literatury 21,3 ppm w toluenie²⁴⁶). Wiadomo bowiem, że $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ ulega w roztworze dysocjacji do $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3]$ ¹³². Właściwym katalizatorem jest natomiast $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]$, który jednak tworzy się w bardzo niewielkich ilościach, zwłaszcza przy nadmiarze fosfiny¹³². Poza sygnałem przy 21,8 ppm na widmie pojawiło się również kilka sygnałów o mniejszej intensywności w zakresie 14,2 – 15,2 ppm, które mogą odpowiadać innym kompleksom $\text{Pd}(0)$, w tym $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$. W temperaturze 100°C intensywność opisanych sygnałów wzrosła, co może świadczyć o dalszej redukcji $\text{Pd}(\text{II})$ do $\text{Pd}(0)$. Na widmie ^{31}P NMR roztworu mieszaniny $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ i PPh_3 bez dodatku stannanu nie zaobserwowałam żadnych sygnałów w tym zakresie. Wykonane eksperymenty pokazują, iż $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ ulega redukcji do $\text{Pd}(0)$, przy czym konieczny jest udział zarówno fosfiny, jak i stannanu (bez tego ostatniego redukcja nie zachodzi). Powstaje mieszanina kompleksów o różnej strukturze, czego można było oczekiwać, gdyż zostało to zbadane dla innych palladowych układów katalitycznych¹³². Wykonałam również analogiczny eksperyment, w którym zamiast trifenylofosfiny ligandem był fosforyn trifenyłu. Widmo ^{31}P wykonane w temperaturze pokojowej, poza pikiem pochodzącym od $\text{P}(\text{OPh})_3$, zawierało szereg sygnałów, z których najsilniejsze miały przesunięcia 39,96, 50,50 i 92,20 ppm. Świadczy to o powstaniu wielu kompleksów o różnej strukturze. Po podgrzaniu próbki do 100°C obraz widma diametralnie się zmienił. Wszystkie wspomniane sygnały prawie zupełnie zaniknęły (poza sygnałem pochodzącym od $\text{P}(\text{OPh})_3$), natomiast pojawiły się nowe – 6 sygnałów o różnej intensywności w zakresie 1,82 – 9,32 ppm. Być może więc redukcja zaszła i powstało szereg różnych kompleksów, ale wynik nie jest jednoznaczny.

Konkluzja z tych badań jest następująca: $\text{Pd}(\text{II})$ ulega redukcji do $\text{Pd}(0)$ w obecności ligandów fosfinowych oraz trialkilostannanu; redukcja zachodzi szybko w temperaturze reakcji sprzęgania (100 i więcej stopni); powstaje mieszanina różnych kompleksów palladu, które są rzeczywistymi katalizatorami sprzęgania.

4. CZĘŚĆ EKSPERYMETNALNA

4.1. Uwagi ogólne

Analizy jakościowe i ilościowe oparto na metodach: magnetycznego rezonansu protonowego, węglowego i fosforowego, analizie masowej HPLC-EI-MS i ESI-MS oraz pomiarze temperatur topnienia.

Analizy magnetycznego rezonansu jądrowego przeprowadzono w temperaturze pokojowej (lub podwyższonych, jeśli tak zaznaczono w tekście) na aparatach: Bruker Avance 400 (przy częstotliwościach 400 MHz dla ^1H , 100 MHz dla ^{13}C i 160 MHz dla ^{31}P), Bruker Avance 600 (przy częstotliwościach 600 MHz dla ^1H i 150 MHz dla ^{13}C) oraz Varian Unity Inova 300 (częstotliwości odpowiednio 300 MHz i 75 MHz).

Analizy HPLC-MS wykonano na aparacie HPLC-MS Waters Integrity Systems wyposażonym w Termabeam Mass Detector (EI, 70 eV), analizy ESI-MS wykonywano na aparacie Varian 500-MS.

Temperatury topnienia zmierzono na aparacie do mierzenia temperatur topnienia IA 9100 firmy Electrothermal.

Do chromatografii kolumnowej zastosowano żel krzemionkowy 60 (0,040 – 0,063 mm) firmy Merck; analizy TLC wykonano na płytkach firmy Merck, pokrytych żelem krzemionkowym 60 F-254.

Wszystkie reakcje były przeprowadzane w atmosferze argonu (chyba, że zaznaczono inaczej) i w bezwodnych rozpuszczalnikach. Stosowane rozpuszczalniki (POCH) oczyszczano w standardowy sposób (najczęściej poprzez destylację z nad sodu lub wodoru wapnia) i przechowywano nad sitami molekularnymi 3Å lub 4Å.

Używano następujących, dostępnych handlowo odczynników: BuLi (1,6 M roztwór w heksanie, Acros Organics), SnClBu_3 (Aldrich), $i\text{-PrMgCl}$ (2 M roztwór w THF, Acros Organics), Sn_2Bu_6 (Acros Organics), 2,6-dichloropirydyna (ABCR), 2,6-dibromopirydyna (ABCR), 5-bromo-2-jodopirydyna (Polichem), jodobenzen (POCH). 2,6-Dijodopirydyna została zsyntezowana z 2,6-dibromopirydyny w Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Koordynacyjnej według metody literaturowej²⁴⁷. 5-Bromo-2-trimetylostannylopirydynę zsyntezowano według metody opisanej w literaturze¹⁶⁴.

Kompleksy palladu zastosowane w badaniach zostały otrzymane w Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Koordynacyjnej, według metod znanych z literatury; PdCl_2 był produktem handlowym firmy POCH.

Większość użytych ligandów była produktami handlowymi firm Aldrich (PCy_3 , PBU_3 , $(\pm)$ -BINAP, $\text{P}(2,4,6\text{-Me}_3\text{C}_6\text{H}_2)_3$, $\text{P}(2,4,6\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2)_3$, $\text{P}(o\text{-MeC}_6\text{H}_4)_3$, $\text{P}[\text{O}(2,4\text{-(}t\text{-Bu)}_2\text{C}_6\text{H}_3)_3$, $\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$, Merck (PPh_3 , AsPh_3 , SbPh_3), ACROS (P(OPh)_3) i Fluka (dppe). $\text{P}(p\text{-ClC}_6\text{H}_4)_3$, $\text{P}(p\text{-OMeC}_6\text{H}_4)_3$ i $\text{P}[\text{O}(p\text{-ClC}_6\text{H}_4)]_3$ zostały otrzymane w Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Koordynacyjnej według metod literaturowych.

4.2. Metodyka prowadzenia badań nad reakcją sprzęgania Stillego

4.2.1. Badania nad syntezą 5,5''-dibromo-2,2':6',2''-terpirydyny

Metoda A (z ekstrakcją kwasem solnym)

W zakręcaniej fiołce o pojemności 10 cm^3 umieszczano $0,314\text{ mmol}$ 5-bromo-2-trialkilostannylopirydyny **4**, $0,151\text{ mmol}$ 2,6-dihalogenopirydyny **5**, ligand zewnętrzny (w ilości zależnej od badanego stosunku $\text{Pd} : \text{P}$ oraz badanego stężenia Pd) i zadaną ilość rozpuszczalnika, następnie nasycano mieszaninę argonem w ciągu 5 minut, po czym dodawano kompleks palladu (zadaną ilość) i przedmuchiwano argonem przez kolejne 5 minut. Fiolka była ogrzewana w termostacie przez zadany czas i w zadanej temperaturze. Po zakończeniu reakcji odsączano czerń palladową (jeżeli się tworzyła), a przesącz poddawano ekstrakcji stężonym kwasem solnym ($2 \times 4\text{ cm}^3$). Warstwę wodną przemywano dichlorometanem, neutralizowano stałym Na_2CO_3 , a wytrącony osad ekstrahowano CH_2Cl_2 ($2 \times 10\text{ cm}^3$). Warstwę organiczną przemywano wodą destylowaną i suszono bezwodnym MgSO_4 . Dichlorometan usuwano na wyparce rotacyjnej, a stałą pozostałość poddawano analizie $^1\text{H NMR}$.

Metoda B (bez ekstrakcji kwasem)

Reakcje sprzęgania prowadzono jak w metodzie A. Po zakończeniu reakcji odsączano czerń palladową (jeżeli się tworzyła) a przesącz odparowywano na wyparce rotacyjnej. Pozostałość poddawano analizie $^1\text{H NMR}$.

Metoda C (z recyklem katalizatora)

W zakręcaniej fiołce o pojemności 10 cm³ umieszczano 5-bromo-2-tributylostannylopirydynę **4b** (280 mg, 0,628 mmol), 2,6-dijodopirydynę **5a** (100 mg, 0,300 mmol), PPh₃ (38 mg, 0,14 mmol) i 6 cm³ toluenu, następnie nasycano mieszaninę argonem w ciągu 5 minut, po czym dodawano kompleks palladu (0,018 mmol) i przedmuchiowano argonem przez kolejne 5 minut. Fiolka była ogrzewana w termostacie przez 7 godzin w temperaturze 120°C. Po tym czasie zawartość fiołki przenoszono do rozdzielacza i poddawano ekstrakcji stężonym kwasem solnym (2 × 6 cm³). Warstwę organiczną (zawierającą kompleksy palladu) rozcieńczano toluenem (6 cm³), przemywano 2 razy roztworem Na₂CO₃ i raz wodą oraz suszono kolejno bezwodnym Na₂SO₄ i sitami 3Å. Przed użyciem do następnej reakcji toluenowy roztwór zatężano. Z warstwą wodną (zawierającą pochodne pirydynowe w postaci chlorowodorków) postępowano jak w metodzie A.

4.2.2. Badania nad syntezą 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydyny

W zakręcaniej fiołce o pojemności 10 cm³ umieszczano 0,147 mmol (65 mg) 5-bromo-2-tributylostannylopirydyny **4b**, 0,141 mmol 5-bromo-2-halogenopirydyny **6**, zadaną ilość liganda zewnętrznego oraz toluen lub ksylen. Mieszaninę nasycano argonem w ciągu 5 minut, po czym dodawano kompleks palladu (zadaną ilość) i przedmuchiowano argonem przez kolejne 5 minut. Fiolka była ogrzewana w termostacie przez zadany czas w temperaturze 120 lub 140°C. Po zakończeniu reakcji odsączano czerń palladową (jeżeli się tworzyła), a przesącz odparowywano na wyparce rotacyjnej. Pozostałość poddawano analizie ¹H NMR.

4.2.3. Badania nad syntezą 5-bromo-2-fenylopirydyny

W zakręcaniej fiołce o pojemności 10 cm³ umieszczano 0,147 mmol (65 mg) 5-bromo-2-tributylostannylopirydyny **4b**, 0,143 mmol (29 mg) jodobenzenu **7**, zadaną ilość liganda zewnętrznego oraz rozpuszczalnik. Mieszaninę nasycano argonem w ciągu 5 minut, po czym dodawano kompleks palladu (zadaną ilość) i przedmuchiowano argonem przez kolejne 5 minut. Fiolka była ogrzewana w termostacie przez zadany czas w zadanej temperaturze. Po zakończeniu reakcji odsączano czerń palladową, a przesącz odparowywano na wyparce rotacyjnej. Pozostałość poddawano analizie ¹H NMR.

4.3. Przepisy preparatywne

4.3.1. 5-Bromo-2-tributylostannylopirydyna **4b**

Metoda A (z zastosowaniem butylolitu, na podstawie przepisu literaturowego¹⁶⁴)

W reaktorze o pojemności 2000 cm³, zaopatrzonym w mieszadło mechaniczne, wkraplacz i bubler umieszczono roztwór 21 g (74 mmol) 5-bromo-2-jodopirydyny **6a** w 675 cm³ bezwodnego toluenu. Roztwór nasycano argonem w ciągu 50 minut. Reaktor umieszczono w łaźni aceton/suchy lód. Po obniżeniu temperatury do -25°C, rozpoczęto wkraplanie 51 cm³ 1,6 M roztworu BuLi w heksanie (81 mmol). Temperaturę obniżano stopniowo w miarę wkraplania roztworu BuLi, aż do -78°C. Po wkropleniu całości, mieszanie kontynuowano jeszcze przez 2 godziny w -78°C. Po tym czasie wkroplono 24 cm³ SnClBu₃ (o czystości 96%, 28,7 g, 85 mmol). Mieszanie w -78°C kontynuowano jeszcze przez godzinę, po czym reaktor wyjęto z łaźni i poczekano, aż mieszanina ogrzeje się do temperatury pokojowej. Toluenu usunięto na wyparce rotacyjnej, a do pozostałości dodano 200 cm³ bezwodnego heksanu, po czym odsączono nierozpuszczony osad soli nieorganicznych. Z przesączu odparowano rozpuszczalnik, a pozostałość przepuszczono przez krótką, szeroką kolumnę chromatograficzną, wypełnioną suszonym, obojętnym Al₂O₃ (ok. 70 g), eluując bezwodnym eterem dietylowym. Po odparowaniu eteru na wyparce rotacyjnej uzyskano produkt w postaci bezbarwnego lub żółtego oleju z wydajnością 90% (29,6 g). Tak oczyszczony produkt używano do dalszych reakcji.

Metoda B (z zastosowaniem chlorku izopropylomagnezowego, wzorowana na przepisie literaturowym¹⁰⁵)

W kolbie dwuszyjnej o pojemności 100 cm³, zaopatrzonej w bubler, septum oraz mieszadło magnetyczne, umieszczono 7,10 g (25 mmol) 5-bromo-2-jodopirydyny i 60 cm³ bezwodnego toluenu. Roztwór nasycono argonem w ciągu 30 min., a następnie wkroplono (w atmosferze argonu, w temperaturze pokojowej) 13 ml roztworu *i*-PrMgCl (2,0 M w THF, 26 mmol). Zawartość kolby była mieszana przez 1,5 godziny w temperaturze pokojowej, po czym wkroplono 7,42 cm³ chlorotributylocyny (o czystości 96%, 8,90 g, 26,25 mmol). Po kolejnych 24 godzinach mieszania usunięto toluen na wyparce rotacyjnej. Do pozostałości dodano 100 cm³ bezwodnego heksanu i odsączono nierozpuszczony osad soli nieorganicznych. Z przesączu odparowano heksan, a pozostałość przepuszczono przez krótką

i szeroką kolumnę chromatograficzną, wypełnioną suszonym, obojętnym Al_2O_3 (ok. 30 g), eluując bezwodnym eterem dietylowym. Po odparowaniu eteru na wyparce rotacyjnej uzyskano 5-bromo-2-tributylostannylopirydynę w postaci bezbarwnego lub żółtego oleju z wydajnością 90% (10,1 g). Tak oczyszczony produkt używano do dalszych reakcji.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 0,90 (t, 9H, J = 7,2 Hz, CH_3), 1,11-1,16 (m, 6H, CH_2), δ = 7,63 (dd, 1H, 3J = 8,4 Hz, 5J = 0,8 Hz, H-3), δ = 1,29-1,40 (m, 6H, CH_2), δ = 1,53-1,62 (m, 6H, CH_2), δ = 7,31 (dd, 1H, 3J = 8,0 Hz, 5J = 0,8 Hz, H-3), δ = 7,65 (dd, 1H, 3J = 8,0 Hz, 4J = 2,4 Hz, H-4), δ = 8,83 (dd, 1H, 4J = 2,4 Hz, 5J = 0,8 Hz, H-6)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 9,97, 13,67, 27,31, 29,03, 120,43 (czwartorzędowy C), 132,99 (CH), 135,83 (CH), 151,41 (CH), 172,20 (czwartorzędowy C).

4.3.2. 5,5''-Dibromo-2,2':6',2''-terpirydyna **1**

W kolbie okrągłodennej o pojemności 150 cm^3 umieszczono 7,00 g (15,7 mmol) 5-bromo-2-tributylostannylopirydyny, 2,38 g (7,19 mmol) 2,6-dijodopirydyny, 0,30 g (1,15 mmol) trifenylofosfiny i 75 cm^3 ksylenu. Mieszaninę nasycano argonem przez 20 minut, następnie dodano 88 mg (0,29 mmol) $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$, po czym dalej przedmuchiowano argonem przez kolejne 10 minut. Zawartość kolby ogrzewano na czaszy grzewczej pod chłodnicą zwrotną, zaopatrzoną w bubler, przez 3 godziny, po czym na gorąco odsączono czerń palladową. Przesącz zatężono na wyparce rotacyjnej do ok. 30 cm^3 , dodano 30 cm^3 heksanu i wstawiono do lodówki na okres 45 minut. Po tym czasie odsączono wytrącony osad na lejku ze spiekem i przemyto heksanem (3 razy po 50 cm^3). Osad rozpuszczono w chlorku metylenu (ok. 1500 cm^3), roztwór suszono sitami molekularnymi 3Å, a następnie przepuszczono przez warstwę niesuszonego, obojętnego Al_2O_3 (ok. 50 g) w krótkiej, szerokiej kolumnie, przemywając jeszcze ok. 500 cm^3 chlorku metylenu. Po odparowaniu uzyskano dibromoterpirydynę **1** w postaci białego, krystalicznego osadu z wydajnością 70% (1,96 g; t.t. 215-217°C, lit. 197°C¹¹³, 205°C¹¹⁹).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,97 (t, 1H, 3J = 8,0 Hz, H-4'), δ = 7,99 (dd, 2H, 3J = 8,4 Hz, 4J = 2,4 Hz, H-4 i H-4''), δ = 8,45 (d, 2H, 3J = 8,0 Hz, H-3' i H-5'), δ = 8,50 (d, 2H, 3J = 8,4 Hz, H-3 i H-3''), δ = 8,77 (d, 2H, 4J = 2,4 Hz, H-6 i H-6'').

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 121,20 (CH), 121,25 (czwartorzędowy C), 122,36 (CH), 138,11 (1H, CH), 139,45 (CH), 150,20 (CH), 154,50 (czwartorzędowy C).

MS (EI, 70 eV): m/z (int.[%]): 393 (51), 391 (100), 389 (55) [M^+], 312 (21), 310 (26), 285 (33), 283 (37), 235 (11), 233 (15).

4.3.3. 5,5'-Dibromo-2,2'-bipirydyna 2

Metoda A (sprzęganie 5-bromo-2-tributylostannylopirydyny z 5-bromo-2-jodopirydyną)

W kolbie okrągłodennej o pojemności 100 cm³ umieszczono 9,79 g (21,9 mmol) 5-bromo-2-tributylostannylopirydyny, 5,87 g (20,7 mmol) 5-bromo-2-jodopirydyny, 1,15 g (3,72 mmol) P(OPh)₃ i 58 cm³ bezwodnego ksylenu. Mieszaninę nasycano argonem przez 20 minut, następnie dodano 189 mg (0,62 mmol) [Pd(acac)₂], po czym dalej przedmuchiowano argonem przez kolejne 10 minut. Zawartość kolby ogrzewano na czaszy grzewczej pod chłodnicą zwrotną, zaopatrzoną w bubler, przez 2 godziny (do całkowitego wydzielenia się czerni palladowej). Czerń palladową odsączono na gorąco, bezpośrednio po zakończeniu ogrzewania. Przesącz, po ostygnięciu, wstawiono na 30 minut do lodówki, a następnie odsączono wykrystalizowany produkt na lejku ze spiekem. Przesącz zatężono w celu otrzymania dodatkowej porcji produktu. Połączone krysztale produktu przemyto na lejku heksanem (3 razy po 40 cm³), a po wysuszeniu rozpuszczono w chlorku metylenu (ok. 1500 cm³). Roztwór suszono sitami molekularnymi 3Å, a następnie przepuszczono przez warstwę suszonego, obojętnego Al₂O₃ (ok. 50 g) w krótkiej, szerokiej kolumnie, przemywając jeszcze ok. 200 cm³ chlorku metylenu. Po odparowaniu uzyskano dibromobipirydynę w postaci białych kryształów z wydajnością 72% (4,65 g; t.t. 236-238°C, lit. 212-213°C⁵⁹, 203-205°C¹⁹¹, 224-225°C¹⁹³, 225,5-226,5°C¹⁹⁴).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7,96 (dd, 2H, ³J = 8,4 Hz, ⁴J = 2,4 Hz, H-4 i H-4'), δ = 8,31 (d, 2H, ³J = 8,4 Hz, H-3 i H-3'), δ = 8,73 (d, 2H, ⁴J = 2,4 Hz, H-6 i H-6').

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 121,47 (czwartorzędowy C), 122,24 (CH), 139,62 (CH), 150,31 (CH), 153,70 (czwartorzędowy C).

MS (EI, 70 eV): m/z (int.[%]): 316 (49), 314 (100), 312 (50) [M⁺], 235 (25), 233 (50), 154 (30).

Metoda B (homosprzęganie 5-bromo-2-jodopirydyny z użyciem Sn₂Bu₆)

W kolbie okrągłodennej o pojemności 50 cm³ umieszczono 2,00 g (7,04 mmol) 5-bromo-2-jodopirydyny, 262 mg (0,85 mmol) P(OPh)₃ i 10 cm³ bezwodnego ksylenu. Mieszaninę nasycano argonem przez 20 minut, następnie dodano 2,2 cm³ (3,87 mmol) Sn₂Bu₆ i 42 mg (0,14 mmol) [Pd(acac)₂], po czym dalej przedmuchiowano argonem przez kolejne 10 minut. Kolbę zaopatriono w chłodnicę zwrotną i bubler oraz mieszadło magnetyczne i umieszczono w termostатовanej łaźni olejowej o temperaturze 145°C. Zawartość

ogrzewano w atmosferze argonu przez 3 godziny, cały czas mieszając. Czerń palladową odsączono na gorąco, bezpośrednio po zakończeniu ogrzewania. Przesącz, po ostygnięciu, wstawiono na 30 minut do lodówki, a następnie odsączono wykrystalizowany produkt na lejku ze spiekim. Przesącz zatężono w celu otrzymania dodatkowej porcji produktu. Połączone kryształy produktu przemyto na lejku heksanem (2 razy po 10 cm³), a po wysuszeniu rozpuszczono w chlorku metylenu (ok. 250 cm³). Roztwór suszono sitami molekularnymi 3Å, a następnie przepuszczono przez warstwę suszonego, obojętnego Al₂O₃ (ok. 20 g) w krótkiej, szerokiej kolumnie, przemywając jeszcze ok. 50 cm³ chlorku metylenu. Po odparowaniu uzyskano 0,80 g dibromobipirydyny w postaci białych kryształów (wydajność 72%).

4.3.4. 5-Bromo-2-fenylopirydyna **3**

W kolbie okrągłodennej umieszczono 7,20 g (16,1 mmol) 5-bromo-2-tributylostannylopirydyny **4b**, 3,17 g (15,5 mmol) jodobenzenu, 578 mg (1,86 mmol) P(OPh)₃ i 105 cm³ ksylenu. Mieszaninę nasycano argonem przez 20 minut, następnie dodano 95 mg (0,31 mmol) [Pd(acac)₂], po czym dalej przedmuchiowano argonem przez kolejne 10 minut. Zawartość kolby ogrzewano na czaszy grzewczej pod chłodnicą zwrotną zaopatrzoną w bubler przez 30 minut, po czym z ciepłej mieszaniny poreakcyjnej odsączono czerń palladową. Z przesączu odparowano ksylen na wyparce rotacyjnej, a do pozostałości dodano 200 cm³ heksanu. Nierozpuszczone kryształy dibromobipirydyny odsączono, a przesącz przepuszczono przez warstwę niesuszonego, obojętnego Al₂O₃ (ok. 50 g) w krótkiej, szerokiej kolumnie, wymywając heksanem do zaniku plamki produktu na TLC (ok. 300 cm³ heksanu). Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość zadano 900 cm³ stężonego kwasu solnego (cały osad produktu się rozwinął) i przemyto 200 cm³ dichlorometanu. Warstwę organiczną poddano ekstrakcji ze 100 cm³ stężonego roztworu HCl. Połączone roztwory chlorowodorków przemyto jeszcze 100 cm³ dichlorometanu i zneutralizowano za pomocą stałego Na₂CO₃. Wytrącony osad ekstrahowano dichlorometanem (2 × 300 cm³). Roztwór produktu przemyto wodą destylowaną i suszono bezwodnym MgSO₄, po czym dichlorometan usunięto na wyparce rotacyjnej. Uzyskany w ten sposób surowy produkt, zanieczyszczony dibromobipirydyną, oczyszczono na kolumnie chromatograficznej (żel silikonowy, CH₂Cl₂). Otrzymano 5-bromo-2-fenylopirydynę **3** w postaci lekko kremowego osadu z wydajnością 72% (2,61 g; t.t. 77-79°C, lit. 74-76°C¹⁹⁷, 65-66°C²¹⁵).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 7,43\text{--}7,52$ (m, 3H, H-3', H-4' H-5'), $\delta = 7,63$ (dd, 1H, $^3J = 8,4$ Hz, $^5J = 0,8$ Hz, H-3), $\delta = 7,88$ (dd, 1H, $^3J = 8,4$ Hz, $^4J = 2,4$ Hz, H-4), $\delta = 7,97\text{--}8,00$ (m, 2H, H-2' i H-6'), $\delta = 8,77$ (dd, 1H, $^4J = 2,4$ Hz, $^5J = 0,8$ Hz, H-6).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 119,34$ (czwartorzędowy C), 121,64 (CH), 126,79 (2H, CH), 128,89 (2H, CH), 129,37 (CH), 138,25 (czwartorzędowy C), 139,30 (CH), 150,72 (CH), 155,93 (czwartorzędowy C).

MS (ESI) m/z : 236,2, 234,1 [$\text{M}+\text{H}^+$].

4.3.5. Fosforyn tris(3,4-dichlorofenyłu)

W kolbie o objętości 250 cm^3 zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, termometr i rurkę do przedmuchiwania argonem umieszczono 75 g (0,46 mol) 3,4-dichlorofenolu i 21 g (0,15 mol) PCl_3 . Powstałą mieszaninę ogrzewano w temperaturze 200°C w atmosferze argonu, aż do zaprzestania wydzielania się gazowego chlorowodoru (12 godzin). Cały powstający w reakcji HCl pochłanianiano w 20% wodnym roztworze NaOH . Mieszaninę poreakcyjną rozpuszczono w chloroformie (z powodu małej rozpuszczalności użyto dużą ilość chloroformu) i przemyto dwa razy 5% wodnym roztworem NaOH i raz wodą. Warstwę organiczną suszono bezwodnym K_2CO_3 , a następnie usunięto chloroform na wyparce rotacyjnej. Produkt oczyszczono poprzez krystalizację z heksanu. Otrzymano 29 g (wydajność 37%) fosforynu tris(3,4-dichlorofenyłu) w postaci białych kryształów o t.t. $111\text{--}114^\circ\text{C}$ (związek nie był jak dotąd opisany w literaturze).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 6,99$ (ddd, 3H, $^3J = 8,8$ Hz, $^4J = 2,8$ Hz, $J[^1\text{H}\text{--}^{31}\text{P}] = 1,2$ Hz, H-6), $\delta = 7,25$ (dd, 3H, $^4J = 2,8$ Hz, $J[^1\text{H}\text{--}^{31}\text{P}] = 1,2$ Hz, H-2), $\delta = 7,43$ (d, 3H, $^3J = 8,8$ Hz, H-5).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 120,0$ (d, $J[^{13}\text{C}\text{--}^{31}\text{P}] = 7,0$ Hz, C-2), $\delta = 122,6$ (d, $J[^{13}\text{C}\text{--}^{31}\text{P}] = 7,0$ Hz, C-6), $\delta = 128,7$ (C-4), $\delta = 131,1$ (C-5), $\delta = 133,4$ (C-3), $\delta = 149,7$ (d, $J[^{13}\text{C}\text{--}^{31}\text{P}] = 2,5$ Hz, C-1).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 160 MHz,) $\delta = 126,0$.

5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Celem niniejszej pracy było opracowanie efektywnych metod syntezy wybranych ligandów *N*-donorowych, będących pochodnymi terpirydyny, bipirydyny i pirydyny. Ligandy te, tj. 5,5''-dibromo-2,2':6',2''-terpirydynę, 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydynę i 5-bromo-2-fenylpirydynę, otrzymywano *via* sprzęganie Stillego odpowiednich halogenopochodnych z pochodnymi stannyłowymi. Podsumowanie przeprowadzonych badań oraz wnioski płynące z otrzymanych rezultatów przedstawiono poniżej.

1. Substratem występującym we wszystkich syntezach była 5-bromo-2-tributylostannylopirydyna, otrzymywana bądź to poprzez pochodną litoorganiczną, bądź w wyniku reakcji 5-bromo-2-jodopirydyny z chlorkiem izopropylomagnezowym i następnie stannylowania otrzymanej magnezopochodnej. Ten drugi wariant okazał się znacznie efektywniejszy (otrzymywano czystsze produkty sprzęgania) i wygodniejszy w zastosowaniu. Wariant pierwszy (przez pochodną litoorganiczną) jest opisany w literaturze¹⁶⁴, natomiast wariant drugi jest modyfikacją metody Getmanenki i Twiega¹⁰⁵, opublikowanej w 2008 r. W niniejszej pracy, zamiast 2,5-dibromopirydyny (substrat literaturowy) zastosowano 5-bromo-2-jodopirydynę, co pozwoliło na uzyskanie ilościowej regioselektywności w reakcji ze związkiem magnezoorganicznym. Uzyskanie wymaganej regioselektywności w reakcji z dibromopochodną (wg metody literaturowej) okazało się niemożliwe.
2. Pierwszą z badanych reakcji sprzęgania była synteza 5,5'-dibromo-2,2':6',2''-terpirydyny w reakcji 5-bromo-2-tributylostannylopirydyny z 2,6-dijodopirydyną. Na tej modelowej reakcji przede wszystkim przetestowano kilkadziesiąt różnych układów katalitycznych, modyfikowano strukturę reagentów, zmieniano warunki reakcji, rozpuszczalnik, analizowano możliwość recyklu katalizatora, modyfikowano procedurę wydzielania czystego produktu. W efekcie dokonano szeregu ustaleń – opisanych poniżej, które miały decydujący wpływ na zakres dalszych badań (nad syntezą dwóch pozostałych ligandów).
 - a) W poszukiwaniu najbardziej efektywnego układu katalitycznego przetestowano szereg związków i kompleksów palladu (np. PdCl_2 , $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$, $[\text{PdCl}_2(\text{COD})]$, $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$, $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]$) oraz układów typu trwały prekursor (kompleks Pd) + ligand

zewnętrzny (*P*-, *N*-, As lub *Sb*-donor). Jako ligandy zewnętrzne testowano różne fosfiny (o zróżnicowanych parametrach elektronowych lub/i sterycznych), fosforyny, aminy i inne. Wykazano, iż szczególnie efektywne w tej reakcji były układy katalityczne generowane z: $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ i PPh_3 (wobec którego uzyskano najwyższą selektywność sprzęgania) i z $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ i $\text{P}(\text{OPh})_3$ (który był najbardziej aktywny). Kompleksy palladu niezawierające w swojej strukturze ligandów *P*-donorowych katalizowały badaną reakcję ze znacznie mniejszą aktywnością, również selektywność reakcji biegnących w ich obecności była niska. Dodatek AsPh_3 lub SbPh_3 jako ligandów zewnętrznych tylko nieznacznie poprawił wynik reakcji. Nieefektywnymi ligandami zewnętrznymi okazały się również ligandy *N*-donorowe, fosfiny alifatyczne czy też rozbudowane fosfiny aromatyczne. Układy zawierające ligandy chelatujące (BINAP lub dppf) działały tylko nieco gorzej niż te z PPh_3 . We wszystkich reakcjach obserwowano powstawanie 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydyny – produktu homosprzęgania 5-bromo-2-tributylostannylopirydyny.

- b) Opracowane w ramach pracy układy katalityczne są aktywniejsze niż stosowany w literaturze prekursor katalizatora $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, wobec którego reakcję prowadzono przez 18 godzin. Wybrany układ katalityczny ($[\text{Pd}(\text{acac})_2] + 4\text{PPh}_3$) pozwala uzyskać pełne przereagowanie w ciągu 3 godzin i, co równie ważne, jest znacznie wygodniejszy w użyciu, gdyż $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ jest nietrwały na powietrzu.
- c) Wzrost stosunku L/Pd dla systemu katalitycznego generowanego z $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ i $\text{P}(\text{OPh})_3$ powodował wzrost selektywności powstawania dibromoterpirydyny (malał udział produktu homosprzęgania) oraz wzrost stabilności układu katalitycznego (bez wyraźnego zmniejszenia szybkości reakcji, nawet dla $\text{Pd/L} = 1 : 32$). Z kolei dla układów z fosfinami wzrost L/Pd powyżej 4:1 dla fosfin monodentnych i powyżej 2 : 1 dla bidentnych skutkowało znacznym spadkiem szybkości reakcji.
- d) Szczególnie korzystnym rozpuszczalnikiem dla badanej reakcji sprzęgania jest ksylen. Na wynik reakcji istotnie wpływa również stężenie katalizatora oraz stężenie substratów w mieszaninie reakcyjnej. Przy prowadzeniu syntezy w skali preparatywnej należy zastosować 2% mol. katalizatora w stosunku do ilości tworzonych wiązań. Ilość rozpuszczalnika powinna wynosić 30 cm³ ksylenu na 1 g diiodopirydyny.
- e) Wykazano, iż rodzaj atomu fluorowca w 2,6-dihalogenopirydynie ma zasadniczy wpływ na wynik reakcji. Sprzęganie zachodzi najszybciej dla 2,6-dijodopirydyny, wolniej dla 2,6-dibromopirydyny, natomiast 2,6-dichloropirydyna jest niereaktywna. Z kolei rodzaj podstawnika alkilowego w 2-tributylostannylo-5-bromopirydynie nie ma istotnego

znaczenia. Efektywność sprzęgania dla trimetylo- i tributylostannylopo pochodnych jest praktycznie jednakowa; korzystniejsze jest stosowanie pochodnej butylowej, jako mniej toksycznej. Ponadto, chlorotributylocyna, substrat do syntezy 5-bromo-2-tributylostannylopyridyny, jest znacznie tańsza niż chlorotrimetylocyna (substrat do syntezy trimetylostannanu).

- f) Ustalono, że nie jest możliwy recykł układu katalitycznego – co sprawdzano na układach $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + 8 \text{ PPh}_3$ i $\text{PdCl}_2 + 8 \text{ PPh}_3$. Obserwowano mianowicie dość szybki spadek aktywności katalizatora w kolejnych cyklach. Nie jest to jednak efekt gromadzenia się stannanów w zawracanym układzie katalitycznym, co wyjaśniono w następnym podpunkcie. Prawdopodobnią przyczyną jest stopniowe przechodzenie palladu do fazy wodnej (w postaci silnie zdyspergowanej) w trakcie procedury wydzielania produktu. Możliwe jest też powstawanie nieaktywnych katalitycznie związków palladu podczas kontaktu z tlenem, zwłaszcza, że wydzielanie produktu prowadzono w obecności powietrza.
- g) Wykazano również, że dodatek SnClBu_3 przyspiesza reakcję sprzęgania (testowano ten efekt na reakcji otrzymywania dibromoterpirydyny). Dodatek ten nie wpływa jednak na selektywność reakcji. Przyspieszenie reakcji obserwowano zarówno wtedy, gdy prekursorem katalizatora był kompleks palladu(II), jak i wtedy, gdy był nim kompleks palladu(0). Przyspieszenie reakcji nie jest więc efektem szybszej redukcji $\text{Pd}(\text{II})$ do $\text{Pd}(0)$. Mechanizmu działania dodatku SnClBu_3 na razie nie wyjaśniono.
- h) Opracowano metodykę wydzielania i oczyszczania produktu. Opracowana procedura syntezy pozwala na otrzymanie w powtarzalny sposób, w ilościach gramowych, 5,5'-dibromo-2,2':6',2''-terpirydyny o czystości powyżej 98%, z wydajnością 70%. Co ważne, preparat ma temperaturę topnienia wyższą od podawanych przez innych autorów o 10 – 20°C (w zależności od publikacji), co świadczy o jego wysokiej czystości.
3. Opracowano laboratoryjną metodę otrzymywania 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydyny *via* sprzęganie 5-bromo-2-tributylostannylopyridyny z 5-bromo-2-jodopirydyną. W trakcie badań testowano różne układy katalityczne i warunki reakcji, podobnie jak w przypadku opracowywania syntezy pochodnej terpirydyny. Szczególnie efektywnym układem katalitycznym w tej reakcji był $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + 6\text{P}(\text{OPh})_3$, stosowany w ilości 2% mol. Ilość rozpuszczalnika (ksylenu) użytego do reakcji powinna wynosić 10 cm³ przypadające na 1 g 5-bromo-2-jodopirydyny. Opracowano również metodykę wydzielania i oczyszczania produktu. Opracowana procedura pozwala na otrzymanie w powtarzalny sposób,

- w ilościach gramowych 5,5'-dibromo-2,2'-bipirydyny o czystości powyżej 98%, z wydajnością 72%. Podobnie, jak w przypadku dibromoterpirydyny, otrzymany preparat miał wyższą temperaturę topnienia od temperatur podanych przez innych autorów (o 10 – 25°C, w zależności od publikacji); oznacza to wyższą jego czystość.
4. Układ katalityczny $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + 6\text{P}(\text{OPh})_3$ był aktywny również w reakcji homospzęgania 5-bromo-2-jodopirydyny z użyciem heksabutylo-distannanu. Zastosowanie tego układu oraz 5-bromo-2-jodopirydyny w miejsce 2,5-dibromopirydyny jako substratu pozwala znacznie skrócić czas syntezy w stosunku do przepisów literaturowych (z 3 dni do 3 godzin). Wydajność reakcji wynosi 72%, czyli metoda jest bardziej efektywna niż sprzęganie 5-bromo-2-tributylostanopirydyny z 5-bromo-2-jodopirydyną poprzedzone syntezą stannyłowej pochodnej. Z uwagi na wysoką cenę heksabutylo-distannanu jest jednak kosztowniejsza.
 5. Opracowano laboratoryjną metodę syntezy 5-bromo-2-fenylopirydyny *via* sprzęganie typu Stillego 5-bromo-2-tributylostanopirydyny z jodobenzenem. Co ważne, do syntezy tego liganda metoda Stillego nie była, jak dotąd, stosowana.
 - a) Wykazano, iż szczególnie efektywnym układem katalitycznym w tej syntezie jest $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + 6\text{P}(\text{OPh})_3$ (stosowany w ilości 2% mol.). Układy katalityczne zawierające trifenylofosfinę (np. $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + 4\text{PPh}_3$, $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$), w obecności których reakcja syntezy dibromoterpirydyny biegła z najwyższą selektywnością, okazały się bardzo mało efektywne w syntezie 5-bromo-2-fenylopirydyny – reakcja biegła zbyt wolno i była mało selektywna (powstawało stosunkowo dużo dibromobipirydyny).
 - b) Reakcja w obecności układu $[\text{Pd}(\text{acac})_2] + 6\text{P}(\text{OPh})_3$ biegnie bardzo szybko, po 0,5 godzinie uzyskuje się pełne przereagowanie.
 - c) Opracowano również metodykę wydzielania i oczyszczania produktu. Opracowana procedura pozwala na otrzymanie w powtarzalny sposób, w ilościach gramowych 5-bromo-2-fenylopirydyny o czystości powyżej 98%, z wydajnością 72%. Także w przypadku tego preparatu temperatura topnienia była wyższa od uzyskiwanych przez innych autorów (o 3 – 13 °C, w zależności od publikacji); oznacza to wysoką czystość otrzymanego związku.
 6. Wszystkie otrzymane w ramach niniejszej pracy ligandy (prekursory ligandów) są aktualnie wykorzystywane w syntezach prowadzonych w ramach dwóch prac doktorskich – mgr inż. Michała Krompca i mgr Michała Filapka. Prace te dotyczą polimerów skoniugowanych, w syntezie których monomerami są bitienyłowe pochodne m.in. terpirydyny i bipirydyny. Atomy bromu w otrzymanych przez mnie ligandach są

zastępowane w reakcjach sprzęgania grupami bitienylowymi, a następnie tak otrzymane bitienylowe pochodne (lub ich sole *N*-metylopirydyniowe) są polimeryzowane elektrochemicznie – powstają polimery przewodzące. Pochodne bitienylowe są też stosowane jako ligandy w syntezie kompleksów-monomerów; polimeryzacja tych kompleksów prowadzi do metalopolimerów przewodzących. Bitienylowa pochodna 2-fenylopirydyny stosowana jest do syntezy ortometalowanych kompleksów irydu – polimeryzacja tych ostatnich także prowadzi do metalopolimerów. Należy nadmienić, iż reakcje polimeryzacji w warunkach elektrochemicznych są wrażliwe na zanieczyszczenia, a fakt, iż takie polimery uzyskano, świadczy o dużej czystości zsyntezowanych w ramach niniejszej pracy próbek ligandów.

7. Wykazano, że $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ nie ulega redukcji do Pd(0) w reakcji z trifenylfosfiną, nawet w 100°C; redukcja zachodzi dopiero w obecności związków cynoorganicznych (i to nawet w temperaturze pokojowej). Tworzenie się kompleksów Pd(0) typu $[\text{PdL}_n]$ w środowisku reakcji $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ z PPh_3 i stannanem w ksylenie- d_{10} obserwowano na widmach ^{31}P NMR.

LITERATURA

1. W.N.M. Ramsay, *Clin. Chim. Acta*, 1957, **2**, 214-220.
2. B. Zak, E.S. Baginski, E. Epstein, L.M. Weiner, *Clin. Chim. Acta*, 1970, **29**, 77-82.
3. B. Zak, B. Zak, E.S. Baginski, E. Epstein, L.M. Weiner, *Clin. Toxicol.*, 1971, **4**, 621-629.
4. X.-L. Li, Z.-Q. Liu, F.-Y. Li, X.-F. Duan, C.-H. Huang, *Chin. J. Chem.*, 2007, **25**, 186-189.
5. K.M.C. Wong, W.-S. Tang, X.-X. Lu, N. Zhu, V.W.W. Yam, *Inorg. Chem.*, 2005, **44**, 1492-1498.
6. K.M.C. Wong, V.W.W. Yam, *Coord. Chem. Rev.*, 2007, **251**, 2477-2488.
7. P.R. Anders, U.S. Schubert, *Adv. Mater.*, 2004, **16**, 1043-1068.
8. L. Akcelrud, *Prog. Polym. Sci.*, 2003, **28**, 875-962.
9. D.T. McQuade, A.E. Pullen, T.M. Swager, *Chem. Rev.*, 2000, **100**, 2537-2574.
10. W.K. Chan, *Coord. Chem. Rev.*, 2007, **251**, 2104-2118.
11. U.S. Schubert, C. Eschbaumer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 2892-2926.
12. T.L. Stott, M.O. Wolf, *Coord. Chem. Rev.*, 2003, **246**, 89-101.
13. C.K. Wong, W.K. Chan, *Adv. Mater.*, 1999, **11**, 455-459.
14. S.C. Yu, C.C. Kwok, W.K. Chan, C.M. Che, *Adv. Mater.*, 2003, **15**, 1643-1647.
15. S.S. Zhu, T.M. Swager, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 12568-12577.
16. L. Trouillet, M. Lapkowski, O. Stephan, S. Guillerez, *Synth. Met.* 2000, **109**, 277-280.
17. J. Hjelm, R.W. Handel, A. Hagfeldt, E.C. Constable, C.E. Housecroft, R.J. Forster, *Inorg. Chem.*, 2005, **44**, 1073-1081.
18. I. Glatz, M. Mayr, R. Hoogenboom, U.S. Schubert, M.R. Buchmeiser, *J. Chromatogr. A*, 2003, **1015**, 65-71.
19. J. Slinker, D. Bernards, P.L. Houston, H.D. Abruña, S. Bernhard, G.G. Malliaras, *Chem. Commun.*, 2003, 2392-2399.
20. E. Holder, B.M.W. Langeveld, U.S. Schubert, *Adv. Mater.*, 2005, **17**, 1109-1121.
21. H.J. Bolink, L. Cappelli, E. Coronado, P. Gaviña, *Inorg. Chem.*, 2005, **44**, 5966-5968.
22. C. Kaes, A. Katz, M.W. Hosseini, *Chem. Rev.*, 2000, **100**, 3553-3590.
23. E.C. Constable, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, **36**, 246-253.
24. H. Hofmeier, U. S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.*, 2004, **33**, 373-399.
25. E. Baranoff, J.-P. Collin, L. Flamigni, J.-P. Sauvage, *Chem. Soc. Rev.*, 2004, **33**, 147-155.

-
26. E.A. Alemán, C.D. Shreiner, C.S. Rajesh, T. Smith, S.A. Garrison, D.A. Modarelli, *Dalton Trans.*, 2009, 6562-6577.
 27. I. Eryazici, C.N. Moorefield, G.R. Newkome, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 1834-1895.
 28. K. Koike, S. Naito, S. Shunsuke, Y. Tamaki, O. Ishitani, *J. Photochem. Photobiol., A: Chem.*, 2009, **207**, 109-114.
 29. Y. Yang, D. Zhang, L.Z. Wu, B. Chen, L.P. Zhang, C.H. Tung, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 4788-4791.
 30. R.A. Binstead, C.W. Chronister, J. Ni, C.M. Hartshorn, T.J. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 8464-8473.
 31. J.J. Concepcion, J.W. Jurss, J.L. Templeton, T.J. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 16462-16463.
 32. F. Bozoglian, S. Romain, M.Z. Ertem, T.K. Todorova, C. Sens, J. Mola, M. Rodríguez, I. Romero, J. Benet-Buchholz, X. Fontrodona, C.J. Cramer, L. Gagliardi, A. Llobet, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 14176-15187.
 33. P. Jarosz, P. Du, J. Schneider, S.-H. Lee, D. McCamant, R. Eisenberg, *Inorg. Chem.*, 2009, **48**, 9653-9663.
 34. M. Alvaro, C. Aprile, B. Ferrer, F. Sastre, H. García, *Dalton Trans.*, 2009, 7437-7444.
 35. S. Ardo, G.J. Meyer, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 115-164.
 36. B. O'Regan, M. Grätzel, *Nature*, 1991, **353**, 734-740.
 37. G. Chelucci, A. Saba, F. Soccolini, D. Vignola, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2002, **178**, 27-33.
 38. Y. Ura, H. Tsujita, T. Mitsudo, T. Kondo, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2007, **28**, 2139-2152.
 39. N. Aoyama, T. Hamada, K. Manabe, S. Kobayashi, *Chem. Commun.*, 2003, 676-677.
 40. W.-Y. Wu, S.-N. Chen, F.-Y. Tsai, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 9267-9270.
 41. T. Tagata, M. Nishida, A. Nishida, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 6176-6179.
 42. G. Arena, L.M. Scolaro, R.F. Pasterack, R. Romeo, *Inorg. Chem.*, 1995, 2994-3002.
 43. C. Galaup, J.M. Couchet, S. Bedel, P. Tisnès, C. Picard, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 2274-2284.
 44. L.J. Charbonnière, S. Mameri, D. Flot, F. Waltz, C. Zandanel, R.F. Ziessel, *Dalton Trans.*, 2007, 2245-2253.
 45. P.B. Glover, P.R. Ashton, L.J. Childs, A. Rodger, M. Kercher, R.W. Williams, L. De Cola, Z. Pikramenou, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 9918-9919.

-
46. T. Nishioka, J. Yuan, Y. Yamamoto, K. Sumitomo, Z. Wang, K. Hashino, C. Hosoya, K. Ikawa, G. Wang, K. Matsumoto, *Inorg. Chem.*, 2006, **45**, 4088-4096.
47. P. Shi, Q. Jiang, Y. Zhao, Y. Zhang, J. Lin, L. Lin, J. Ding, Z. Guo, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2006, **11**, 745-752.
48. P. Shi, M. Lin, J. Zhu, Y. Zhang, Q. Jiang, *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, 2009, **23**, 295-302.
49. A. Jain, J. Wang, E.R. Mashack, B.S.J. Winkel, K.J. Brewer, *Inorg. Chem.*, 2009, **48**, 9077-9084.
50. G.R. Newkome, A.K. Patri, E. Holder, U.S. Schubert, *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 235-254.
51. M. Hapke, L. Brandt, A. Lützen, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 2782-2797.
52. R. Fallahpour, *Synthesis*, 2003, 155-184.
53. A. Cargill Thompson, *Coord. Chem. Rev.*, 1997, **160**, 1-52.
54. a) M. Heller, U.S. Schubert, *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 947-961.
b) U.S. Shubert, H. Hofmeier, G.R. Newkome, *Modern Terpyridine Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.
55. A. Rykowski, D. Branowska, J. Kielak, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 3657-3659.
56. S.P. Stanforth, B. Tarbit, M.D. Watson, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 693-694.
57. F. Kröhnke, *Synthesis*, 1976, 1-24.
58. F. Blau, *Monatsh. Chem.*, 1889, **10**, 375-388.
59. F.H. Burstall, *J. Chem. Soc.*, 1938, 1662-1672.
60. F. Hein, W. Retter, *Chem. Ber.*, 1928, **61**, 1790-1791.
61. F. H. Burstall, G. T. Morgan, *J. Chem. Soc.*, 1932, 20-30.
62. G. M. Badger, W. H. F. Sasse, *J. Chem. Soc.*, 1956, 616-620.
63. T. Kauffmann, J. König, A. Woltermann, *Chem. Ber.*, 1976, **109**, 3864-3868.
64. S. Wakabayashi, T. Tanaka, Y. Kubo, J. Uenishi, S. Oae, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1989, **62**, 3848-3850.
65. J. Uenishi, T. Tanaka, S. Wakabayashi, S. Oae, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 4625-4628.
66. C.M. Amb, S.C. Rasmussen, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 4696-4699.
67. A.K. Flatt, S.M. Dirk, J.C. Henderson, D.E. Shen, J. Su, M.A. Reed, J.M. Tour, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 8555-8570.
68. C.R. Rice, S. Onions, N. Vidal, J.D. Wallis, M.-C. Senna, M. Pilkington, H. Stoeckli-Evans, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2002, **8**, 1985-1997.
69. S. Zhang, D. Zhang, L.S. Liebeskind, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 2312-2313.

-
70. J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* 2002, **102**, 1359-1469.
71. K. Tamao, S. Kodama, I. Nakajima, M. Kumada, A. Minato, K. Suzuki, *Tetrahedron*, 1982, **38**, 3347-3354.
72. Ł. Kaczmarek, R. Balicki, J. Lipkowski, P. Borowicz, A. Grabowska, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1994, **7**, 1603-1610.
73. Ł. Kaczmarek, B. Zagrodzki, B. Kamieński, M. Pietrzak, W. Schilf, A. Leś, *J. Mol. Struct.*, 2000, **553**, 61-72.
74. A.S. Kende, L.S. Liebeskind, D.M. Braitsch, *Tetrahedron Lett.*, 1975, **16**, 3375-3378.
75. M. Tieco, L. Testaferri, M. Tingoli, D. Chainelli, M. Montanucci, *Synthesis*, 1984, 736-737.
76. O. Mongin, P. Rocca, L. Thomas-dit-Dumont, F. Trécourt, F. Marsais, A. Godart, G. Quéguiner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1995, 2503-2508.
77. F. Rahm, A. Fischer, Ch. Moberg, *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 4205-4215.
78. Ch. Janiak, S. Deblon, H.-P. Wu, *Synth. Commun.*, 1999, **29**, 19, 3341-3352.
79. M. Zembayashi, K. Tamao, J. Yoshida, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.*, 1977, **18**, 4089-4092.
80. M. Iyoda, H. Otsuka, K. Sato, N. Nisata, M. Oda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1990, **63**, 80-87.
81. M. Albrecht, I. Janser, A. Lützen, M. Hapke, R. Fröhlich, P. Weis, *Chem. Eur. J.*, 2005, **11**, 5742-5748.
82. M. Hapke, H. Staats, I. Wallmann, A. Lützen, *Synthesis*, 2007, **17**, 2711-2719.
83. N. Kanomata, J. Suzuki, H. Kubota, K. Nishimura, T. Enomoto, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 2740-2743.
84. E.-I. Negishi, A.O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.*, 1977, **42**, 1821-1823.
85. S.A. Savage, A.P. Smith, C.L. Fraser, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 10048-10051.
86. A. Lützen, M. Hapke, *Eur. J. Org. Chem.*, 2002, 2292-2297.
87. A. Lützen, M. Hapke, H. Staats, J. Bunzen, *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 3948-3957.
88. U. Kiehne, J. Bunzen, H. Staats, A. Lützen, *Synthesis*, 2007, **7**, 1061-1069.
89. F. Mongin, F. Trécourt, O. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 309-314.
90. F. Trécourt, B. Gervais, M. Mallet, G. Quéguiner, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 1673-1676.
91. F. Mongin, F. Trécourt, B. Gervais, O. Mongin, G. Quéguiner, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 3272-3276.
92. F. Trécourt, B. Gervais, O. Mongin, C. Le Gal, F. Mongin, G. Quéguiner, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 2892-2897.

-
93. R.G. Hicks, B.D. Koivisto, M.T. Lemaire, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 1887-1890.
94. F. Havas, N. Leygue, M. Danel, B. Mestre, C. Galaup, C. Picard, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 7673-7686.
95. P. Pierrat, P. Gros, Y. Fort, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 697-700.
96. Y.Q. Fang, G.S. Hanan, *Synlett*, 2003, **6**, 852-854.
97. Y.-Q. Fang, G.S. Hanan, *Synlett*, 2003, **6**, 852-854.
98. L.R. Moore, D.A. Vicic, *Chem. Asian J.*, 2008, **3**, 1046-1049.
99. P. Espinet, A.M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, **43**, 4704-4734.
100. J.K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1986, **25**, 508-524.
101. Y. Yamamoto, Y. Azuma, H. Mitoh, *Synthesis*, 1986, 564-565.
102. T. Haino, H. Araki, Y. Yamanaka, Y. Fukazawa, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 3203-3206.
103. M. Tanada, S. Tsujita, T. Kataoka, S. Sasaki, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 2475-2478.
104. P. Baxter, *Chem. Eur. J.*, 2003, **9**, 5011-5022.
105. Y.A. Getmanenko, R.J. Twieg, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 830-839.
106. A. Puglisi, M. Benaglia, G. Roncan, *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 1552-1558.
107. A. Torrado, B. Imperiali, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 8940-8948.
108. P.F.H. Schwab, F. Fleischer, J. Michl, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 443-449.
109. R. Zong, D. Wang, R. Hammit, R.P. Thummel, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 167-175.
110. A. Mourran, U. Ziener, M. Möller, E. Breuning, M. Ohkita, J.M. Lehn, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2005, 2641-2647.
111. Y. Yamamoto, A. Yanagi, *Chem. Pharm. Bull.*, 1982, **30**, 1731-1737.
112. U.S. Schubert, C. Eschbaumer, *Org. Lett.*, 1999, **1**, 1027-1029.
113. U. Lehmann, O. Henze, A.D. Schlüter, *Chem. Eur. J.*, 1999, **5**, 854-859.
114. P. Gros, Y. Fort, *Eur. J. Org. Chem.*, 2002, **20**, 3375-3383.
115. S. Choppin, P. Gros, Y. Fort, *Org. Lett.*, 2000, **2**, 803-805.
116. J. Mathieu, P. Gros, Y. Fort, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 1879-1881.
117. V. Farina, V. Krishnamurthy, W.J. Scott, *Organic reactions*, vol. 50, ch. 1, 1997.
118. T. Mutai, J.D. Cheon, S. Arita, K. Araki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2001, 1045-1050.
119. U. Lehmann, A.D. Schlüter, *Eur. J. Org. Chem.*, 2000, 3483-3487.
120. S. Gronowitz, P. Björk, J. Malm, A.-B. Hörnfeldt, *J. Organomet. Chem.*, 1993, **460**, 127-129.
121. A.F. Littke, L. Schwarz, G.C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 6343-6348.
122. B. Zhang, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 1676-1681.

-
- 123.G. Long, S. Boyd, M. Harding, I. Buys, T. Hambley, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1993, 3175-3180.
- 124.M. Heller, U.S. Schubert, *Synlett*, 2002, **5**, 751-754.
- 125.Ch. Panetta, H.J. Kumpaty, N.E. Heimer, M.C. Leavy, C.L. Hussey, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 1015-1021.
- 126.M.R. Ghadiri, Ch. Soares, C. Choi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 825-831.
- 127.W. Su, S. Urgaonkar, P.A. McLaughlin, J.G. Verkade, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 16433-16439.
- 128.W. Su, S. Urgaonkar, J.G. Verkade, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 1421-1424.
- 129.J. Mathieu, A. Marsura, *Synth. Commun.*, 2003, **33**, 409-414.
- 130.W.J. Scott, J.K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 3033-3040.
- 131.V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 9585-9595.
- 132.C. Amatore, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.*, 1999, **576**, 254-278.
- 133.M. Fujita, H. Oka, K. Ogura, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 5247-5250.
- 134.J.F. Fauvarque, F. Pflüger, M. Troupel, *J. Organomet. Chem.*, 1981, **208**, 419-427.
- 135.P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.*, 1983, **250**, 551-564.
- 136.D.M. Norton, E.A. Mitchell, N.R. Botros, P.G. Jessop, M.C. Baird, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 6674-6680.
- 137.C. Amatore, G. Broeker, A. Jutand, F. Khalil, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 5176-5185.
- 138.L. Wu, Z.-W. Li, F. Zhang, Y.-M. He, Q.-H. Fan, *Adv. Synth. Catal.*, 2008, **350**, 846-862.
- 139.W.A. Herrmann, K. Öfele, D. v. Preysing, S.K. Schneider, *J. Organomet. Chem.*, 2003, **687**, 229-248.
- 140.E.A.B. Kantchev, C.J. O'Brien, M.G. Organ, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 2768-2813.
- 141.W.A. Herrmann, V.P.W. Böhm, C.W.K. Gstöttmayr, M. Grosche, C.-P. Reisinger, T. Weskamp, *J. Organomet. Chem.*, 2001, **617-618**, 616-628.
- 142.L.S. Liebeskind, R.W. Fengl, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 5359-5364.
- 143.W-S. Kim, H-J. Kim, C-G. Cho, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 14288-14289.
- 144.B.M. Barchin, J. Valenciano, A.M. Cuadro, J. Alvarez-Builla, J.J. Vaquero, *Org. Lett.*, 1999, **1**, 545-547.
- 145.G.D. Allred, L.S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 2748-2749.
- 146.E. Fouquet, M. Pereyre, A.L. Rodriguez, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 5242-5243.
- 147.S. Mee, V. Lee, J.E. Baldwin, *Chem. Eur. J.*, 2005, **11**, 3294-3308.
- 148.V. Farina, B. Krishnan, D.R. Marshall, G.P. Roth, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 5434-5444.

-
- 149.A.M. Echavarren, J.K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 5478-5486.
- 150.A.L. Casado, P. Espinet, A.M. Gallego, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 11771-11782.
- 151.T. Tomon, T. Koizumi, K. Tanaka, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2005, 285-293.
- 152.V. Patroniak, M. Kubicki, A.R. Stefankiewicz, A.M. Grochowska, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 5475-5480.
- 153.C. Brotschi, G. Mathis, C.J. Leumann, *Chem. Eur. J.*, 2005, **11**, 1911-1923.
- 154.D. Cuperly, P. Gros, Y. Fort, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 238-241.
- 155.X. Shen, T. Moriuchi, T. Hirao, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 7711-7714.
- 156.D.J. Cárdenas, J.-P. Sauvage, *Synlett*, 1996, 916-918.
157. C. Wolf, R. Lerebours, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 7551-7554.
- 158.A.G. Birchler, F. Liu, L.S. Liebeskind, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 7737-7745.
- 159.S. Couve-Bonnaire, J.-F. Carpentier, A. Mortreux, Y. Castanet, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 2793-2799.
- 160.N.R. Ram, V. Singh, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 7625-7628.
- 161.D. Martineau, M. Beley, P.C. Gros, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 566-571.
- 162.D. Martineau, P. Gros, Y. Fort, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 7914-7918.
- 163.R.-A. Fallahpour, *Synthesis*, 2000, **8**, 1138-1142.
- 164.B. X. Colasson, C. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Synlett*, 2002, 271-272.
- 165.P. Gavina, S. Tatay, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 3471-3473.
- 166.M. Heller, U.S. Schubert, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 8269-8272.
- 167.Y.D.M. Champouret, R.K. Chaggar, I. Dadhiwala, J. Fawcett, G.A. Solan, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 79-89.
- 168.P. Renaud, E. Lacôte, L. Quaranta, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 2123-2126.
- 169.J.E. Leibner, J. Jacobus, *J. Org. Chem.*, 1979, **44**, 449-450.
- 170.M. Ruben, E. Breuning, M. Barboiu, J.-P. Gisselbrecht, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.*, 2003, **9**, 291-299.
- 171.M. Chahma, X. Wang, A. van der Est, M. Pilkington, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 2750-2755.
- 172.T.N. Mitchell, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; F. Diederich, P.J. Stang Eds.; Wiley-VCH: New York, 1998, p. 178, według A.F. Littke, L. Schwarz, G.C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 6343-6348.
- 173.L.J. Goossen, D. Koley, H.L. Hermann, W. Thiel, *Organometallics*, 2005, **24**, 2398-2410.
- 174.S. Kozuch, Ch. Amatore, A. Jutand, S. Shaik, *Organometallics*, 2005, **24**, 2319-2330.

-
- 175.O.F. Wendt, *Curr. Org. Chem.*, 2007, **11**, 1417-1433.
- 176.A.M. Trzeciak, J.J. Ziolkowski, *Coord. Chem. Rev.*, 2005, **249**, 2308-2322.
- 177.A. Beeby, S. Bettington, I.J.S. Fairlamb, A.E. Goeta, A.R. Kapdi, E.H. Niemelä, A.L. Thompson, *New J. Chem.*, 2004, **28**, 600-605.
- 178.A.A. Fuller, H.R. Hester, E.V. Salo, E.P. Stevens, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 2935-2938.
- 179.T. Ishiyama, K. Ishida, N. Miyaura, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 9813-9816.
- 180.P. Gros, A. Doudouh, Y. Fort, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 6239-6241.
- 181.A. Bouillon, J.-C. Lancelot, J. Sopková-de Oliveira Santos, V. Collot, P.R. Bovy, S. Rault, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 10043-10049.
- 182.T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 7508-7510.
- 183.O. Baudoin, M. Cesario, D. Guénard, F. Guéritte, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 1199-1207.
- 184.T. Ishiyama, Y. Itoh, T. Kitano, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 3447-3450.
- 185.S.R.L. Fernando, U.S.M. Maharoo, K.D. Deshayes, T.H. Kinstle, M.Y. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 5783-5790.
- 186.H. Geissler, S. Haber, A. Meudt, F. Vollmüller, S. Scherer, patent WO 01/04076.
- 187.T. Hiyama, *J. Organomet. Chem.*, 2002, **653**, 58-61.
- 188.J.P. Parrish, V.L. Flanders, R.J. Floyd, K.W. Jung, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 7729-7731.
- 189.S. Kang, T. Baik, X. Jiao, Y. Lee, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 2383-2384.
- 190.J. Hassan, V. Penalva, L. Lavenot, C. Gozzi, M. Lemaire, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 13793-13804.
- 191.F.M. Romero, R. Ziessel, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 6471-6474.
- 192.A.B. Zdravkov, N.N. Khimich, *Russ. J. Org. Chem.*, 2006, **42**, 1200-1202.
- 193.F.H. Case, *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, **68**, 2574-2577.
- 194.J.I. Bruce, J.-C. Chambron, P. Kölle, J.-P. Sauvage, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2002, 1226-1231.
- 195.X.-L. Bai, X.-D. Liu, M. Wang, C.-Q. Kang, L.-X. Gao, *Synthesis*, 2005, **3**, 458-464.
- 196.S.T. Handy, Y. Zhang, *Chem. Commun.*, 2006, 299-301.
- 197.J.W. Tilley, S. Zawoiski, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 386-390.
- 198.G. Burzicki, A.S. Voisin-Chiret, J. Sopková-de Oliveira Santos, S. Rault, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 5413-5417.
- 199.X. Wang, P. Rabbat, P. O'Shea, R. Tillyer, E.J.J. Grabowski, P.J. Reider, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 4335-4338.
- 200.G.P. McGlacken, L.M. Bateman, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 2447-2464.

-
- 201.S. Oi, S. Fukita, Y. Inoue, *Chem. Commun.*, 1998, 2439-2440.
- 202.K.L. Hull, E.L. Lanni, M.S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 14047-14049.
- 203.X. Chen, G. Dobereiner, X.-S. Hao, R. Giri, N. Mangel, J.-Q. Yu, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 3085-3089.
- 204.S. Lamansky, P. Djurovich, D. Murphy, F. Abdel-Razzaq, H.-E. Lee, C. Adachi, P.E. Burrows, S.R. Forrest, M.E. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 4304-4312.
- 205.K.K.W. Lo, C.K. Chung, N. Zhu, *Chem. Eur. J.*, 2003, **9**, 475-483.
- 206.K.K.W. Lo, J.S.W. Chan, C.K. Chung, V.W.H. Tsang, N. Zhu, *Inorg. Chim. Acta*, 2004, **357**, 3109-3118.
- 207.T. Bessho, E. Yoneda, J.-H. Yum, M. Guglielmi, I. Tavernelli, H. Imai, U. Rothlisberger, M.K. Nazeeruddin, M. Grätzel, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 5930-5934.
- 208.P.G. Bomben, K.C.D. Robson, P.A. Sedach, C.P. Berlinguette, *Inorg. Chem.*, 2009, **48**, 9631-9643.
- 209.B.D. Koivisto, K.C.D. Robson, C.P. Berlinguette, *Inorg. Chem.*, 2009, **48**, 9644-9652.
- 210.T.W. Hesterberg, X. Yang, B.J. Holliday, *Polyhedron*, 2010, **29**, 110-115.
- 211.R. Church, R. Trust, J.D. Albright, D.W. Powell, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 3750-3758.
- 212.C. Sicre, J.-L. Alonso-Gómez, M.M. Cid, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 11063-11072.
- 213.N. Zhang, L. Thomas, B. Wu, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 1500-1502.
- 214.N.M. Ali, A. McKillop, M.B. Mitchell, R.A. Rebelo, P.J. Wallbank, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 8117-8126.
- 215.H. Prokopcová, C.O. Kappe, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, **349**, 448-452.
- 216.H. Prokopcová, C.O. Kappe, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 4440-4448.
- 217.D.L. Comins, N.B. Mantlo, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 759-762.
- 218.V. Bonnet, F. Mongin, F. Trécourt, G. Quéguiner, P. Knochel, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 4429-4438.
- 219.H. Andersson, F. Almqvist, R. Olsson, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 1335-1337.
- 220.P. Gros, Y. Fort, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 2028-2029.
- 221.D. Canseco-González, V. Gómez-Benítez, S. Hernández-Ortega, R.A. Toscano, D. Morales-Morales, *J. Organomet. Chem.*, 2003, **679**, 101-109.
- 222.C. Eaborn, K.J. Odell, A. Pidcock, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1978, 357-368.
- 223.P. Nilsson, G. Puxty, O.F. Wendt, *Organometallics*, 2006, **25**, 1285-1292.
- 224.J. Dupont, C.S. Consorti, J. Spencer, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 2527-2571.
- 225.J.P. O'Callaghan, D.B. Miller, *Neurotoxicology*, 1989, **10**, 393-406.
- 226.M. Kumada, *Pure Appl. Chem.*, 1980, **52**, 669-679.

- 227.J. Ju, H. Nam, H. M. Jung, S. Lee, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 8673-8678.
- 228.N. Oshima, Y. Maruyama, K. Okita, T. Imamura (Jsr Ltd. Japan), JP 106,829 2007; *Chem. Abstr.*, 2007, **146**, 442622s.
- 229.J. Tokuyasu, T. Okuno, T. Hori, H. Iwasaki (Kuraray Co., Ltd. Japan), PCT Int. Appl. WO 121,059 2005; *Chem. Abstr.*, 2007, **146**, 53383a.
- 230.B. Estrine, S. Bouquillon, F. Henin, J. Muzart, *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 2914-2922.
- 231.S.-C. Yang, Y.-C. Hsu, K.-H. Gan, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 3949-3958.
- 232.J.M. Carney, P.J. Donoghue, W.M. Wuest, O. Wiest, P. Helquist, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 3903-3906.
- 233.S. Okeya, H. Sazaki, M. Ogita, T. Takemoto, Y. Onuki, Y. Nakamura, B.K. Mohopatra, S. Kawaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1981, **54**, 1978-1994.
- 234.S. Okeya, Y. Nakamura, S. Kawaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1981, **54**, 3396-3408.
- 235.S. Kawaguchi, *Coord. Chem. Rev.*, 1986, **70**, 51-84.
- 236.S. Baba, T. Ogura, S. Kawaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1974, **47**, 665-668.
- 237.M. Horike, Y. Kai, N. Yasuoka, N. Kasai, *J. Organometal. Chem.*, 1974, **72**, 441-451.
- 238.G.V. Ratovskii, O.V. Burlakova, V.S. Tkach, F.K. Shmidt, *Koord. Khim.*, 1990, **16**, 997-1002.
- 239.F.K. Shmidt, L.B. Belykh, T.V. Goremyka, *Koord. Khim.*, 2002, **28**, 98-110.
- 240.C.A. Tolman, W.C. Seidel, D.H. Gerlach, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 2669-2676.
- 241.A.M. Trzeciak, Z. Ciunik, J.J. Ziółkowski, *Organometallics*, 2002, **21**, 132-137.
- 242.G.V. Ratovskii, L.B. Belykh, O.V. Burlakova, F.K. Shmidt, *Zh. Obshch. Khim.*, 1989, **59**, 2784-2785.
- 243.L.B. Belykh, F.K. Shmidt, O.V. Burlakova, S.V. Zinchenko, G.V. Ratovskii, *Koord. Khim.*, 1990, **16**, 1549-1553.
- 244.O.V. Tyukalova G.V. Ratovskii, L.B. Belykh, F.K. Shmidt, *Zh. Obshch. Khim.*, 1997, **67**, 58-62.
- 245.G.V. Ratowskii, O.V. Tyukalova, V.S. Tkach, F.K. Shmidt, *Zh. Obshch. Khim.*, 1998, **68**, 1660-1668.
- 246.V.V. Grushin, *Organometallics*, 2000, **19**, 1888-1900.
- 247.G.R. Newkome, J.M. Roper, *J. Organomet. Chem.*, 1980, **186**, 147-153.
- 248.A.G. Birchler, F. Liu, L.S. Liebeskind, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 7737-7745.

DOROBEK NAUKOWY

Publikacje:

1. S. Krompiec, M. Krompiec, H. Ignasiak, M. Łapkowski, S. Baj, D. Grabarczyk, „New catalytic systems for coupling of dihalogenopyridines and 5,5''-dibromo-2,2':6',2''-terpyridine with 5-bromo-2-trialkylstannylpyridines and 2-trialkylstannylthiophenes”, *Catal. Commun.*, 2007, **8**, 1457-1462.
2. S. Krompiec, M. Krompiec, R. Penczek, H. Ignasiak, “Double bond migration in *N*-allylic systems catalysed by transition metals complexes”, *Coord. Chem. Rev.*, 2008, **252**, 1819–1841.
3. M. Krompiec, S. Krompiec, H. Ignasiak, M. Łapkowski, P. Kuś, Ł. Stanek, R. Penczek, S. Lis, K. Staniński, M. Sajewicz, K. Gębarowska, „Synthesis and electropolymerization of 3,5-dithienylpyridines, their complexes and *N*-methylpyridinium cations”, *Synth. Met.*, 2008, **158**, 831-838.
4. S. Krompiec, H. Ignasiak, M. Krompiec, Ł. Stanek, M. Filapek, K. Gębarowska, R. Penczek, “Efficient Catalytic Systems for Synthesis of 5,5''-Dibromo-2,2':6',2''-terpyridine and 5,5'-Dibromo-2,2'-bipyridine via Coupling of Dihalogenopyridines with 5-Bromo-2-trialkylstannylpyridines”, *Polish J. Chem.*, 2009, **83**, 245-262.
5. S. Krompiec, R. Penczek, M. Krompiec, T. Pluta, H. Ignasiak, A. Kita, S. Michalik, M. Matlengiewicz, M. Filapek, „Transition Metals for Conjugation of Polyunsaturated Acids and their Esters”, *Curr. Org. Chem.*, 2009, **13**, 896-913.

Konferencje naukowe:

1. D. Grabarczyk, M. Krompiec, H. Duda (Ignasiak), „Nowe układy katalityczne w otrzymywaniu 5,5''-dibromo-2,2':6',2''-terpirydyny w reakcji sprzęgania Stillego”, III Międzynarodowa Konferencja Studenckich Kół Naukowych, Siedlce, 21-22 wrzesień 2004 r. (poster).
2. H. Duda (Ignasiak), D. Grabarczyk, M. Krompiec, M. Łapkowski, S. Krompiec, „Badania nad syntezą 5,5''-dibromo-2,2':6',2''-terpirydyny”, XLVIII Zjazd PTChem i SITPChem, Poznań, 18-22 wrzesień 2005 r. (poster).
3. M. Krompiec, H. Ignasiak, M. Łapkowski, S. Krompiec, „Synthesis of new thienyl pyridine ligands by Stille coupling”, XVth Winter School on Coordination Chemistry, Karpacz, 4-8 grudzień 2006 r. (poster).
4. H. Ignasiak, M. Krompiec, M. Drozd, S. Krompiec, M. Łapkowski, „Nowe ligandy: pochodne pirydyny, bipirydyny i terpirydyny z podstawnikami tienylowymi”, 50 Zjazd PTChem i SITPChem, Toruń, 9-12 wrzesień 2007 r. (poster).
5. M. Krompiec, M. Łapkowski, S. Krompiec, H. Ignasiak, M. Sajewicz, P. Kuś, S. Lis, „Synthesis and electropolymerization of new 3,5-dithienylpyridines, their *N*-methyl salts and complexes”, International Polymer Seminar Gliwice 2008, 26 czerwiec 2008 r. (poster).
6. M. Krompiec, M. Łapkowski, S. Krompiec, P. Kuś, H. Ignasiak, Ł. Stanek, M. Filapek, I. Grudzka, "Synthesis and electropolymerization of new 3,5-dithienylpyridines, their *N*-methyl salts and complexes with ruthenium phthalocyanines", 4th EuCheMS Conference on Nitrogen Ligands in Coordination Chemistry, Metal-Organic Chemistry, Bioinorganic Chemistry & Homogenous Catalysis, Garmisch-Partenkirchen (Niemcy), 24-28 sierpień 2008 r. (poster).
7. M. Krompiec, M. Łapkowski, S. Krompiec, P. Kuś, H. Ignasiak, Ł. Stanek, M. Filapek, I. Grudzka, M. Penkala, "Synthesis and electropolymerization of new 3,5-dithienylpyridines, their *N*-methyl salts and complexes with ruthenium phthalocyanines", XVI International Winter School on Coordination Chemistry, Karpacz, 8-12 grudzień 2008 r. (poster).